

Fabiola Pereira Rebouças Alves Araújo

Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em
pacientes com esclerose múltipla

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

São Paulo

2023

Fabiola Pereira Rebouças Alves Araújo

Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em
pacientes com esclerose múltipla

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Fabiola Pereira Rebouças Alves
Associação entre fadiga referida e força muscular
respiratória em pacientes com esclerose múltipla /
Fabiola Pereira Rebouças Alves Araújo. -- São Paulo,
2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1. Esclerose múltipla 2. Fadiga
3. Fisioterapia 4. Fraqueza 5. Músculos respiratórios
6. Respiração

USP/FM/DBD-394/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: ARAÚJO, Fabiola Pereira Rebouças Alves

Título: Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em pacientes com esclerose múltipla.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Ao meu marido Fabricio pelo amor, paciência e apoio incondicional.

Aos meus filhos Valentina e Lorenzo pelo amor, compreensão e motivação diários.

*Aos meus pais Marneyde e Marcos pela oportunidade em realizar
a minha formação acadêmica.*

AGRADECIMENTOS:

A todos os pacientes participantes deste estudo espero que os resultados obtidos possam contribuir para uma melhor qualidade de vida e melhor entendimento do sintoma de fadiga.

Ao Prof. Dr. Rogério Aparecido Deditis, meu orientador, agradeço a paciência, a oportunidade e o incentivo durante todo o trabalho.

A Prof. Dra. Andrea Anacleto, por disponibilizar e incentivar de forma incansável as suas pacientes para a participação neste trabalho. A sua gentileza, carinho e sabedoria são inspiradoras para mim.

Ao Dr. Fabricio Rapello, meu marido, pela disponibilidade no auxílio na realização da avaliação das pacientes e fundamental contribuição na análise estatística.

A Dr. Rosana Ferreira pela sua atenção, empatia e disponibilidade.

A saudosa Dra. Yara Fragoso que desde 2007, sempre me incentivou na busca constante do conhecimento científico, especialmente visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Esclerose Múltipla.

A todos os funcionários do Ambulatório de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, Unimes, em especial as queridas Tânia e Alessandra.

A Luciane Cristine Cardoso, assistente de Gerência do ICESP, pelas orientações e auxílio aos assuntos relacionados ao Comitê de Ética em Pesquisa.

A minha amada amiga e professora de Inglês, Alessia Brooks, pelos ensinamentos, estudos e incentivo na minha preparação para prova de proficiência da língua Inglesa.

A minha querida Silvia Mara por toda troca, apoio essencial e incentivo.

Aos meus sogros Maria Helena e José Carlos pelo apoio e ajuda incansáveis ao longo de toda a minha trajetória.

Aos meus avós maternos e paternos (*in memoriam*) que sempre me apoiaram e se orgulhavam de todas as minhas conquistas profissionais.

A todos que, mesmo injustamente não citados, sempre serão reconhecidos.

A Deus por me conceder saúde, serenidade e resiliência para que este trabalho pudesse ser conduzido e concluído.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”. (Arthur Schopenhauer)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com as variáveis demográficas e clínicas das 40 pacientes.....24

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com a MFIS total e seus domínios e das pressões respiratórias.....25

Tabela 3. Correlações e p -valor entre os domínios da fadiga e as pressões inspiratórias e expiratórias máximas.....26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Scatter plot ilustrando a correlação entre a MFIS total e a P _{insp} máxima.....	27
Gráfico 2: Scatter plot ilustrando a correlação entre a MFIS total e a P _{emáxima}	28
Gráfico 3: Scatter plot ilustrando a correlação entre o domínio físico da MFIS e a P _{insp} máxima.....	29
Gráfico 4: Scatter plot ilustrando a correlação entre o MFIS cognitivo e a P _{insp} máxima.....	30
Gráfico 5: Scatter plot ilustrando a correlação entre a MFIS cognitivo e a P _{exp} máxima.....	31
Gráfico 6: Scatter plot ilustrando correlação entre a MFIS psicossocial e a P _{insp} máxima	32
Gráfico 7: Scatter plot ilustrando correlação entre a MFIS psicossocial e a P _{exp} máxima.....	33

LISTA DE ABREVIACOES

EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
PIMÁX	Pressão Inspiratória Máxima
PEMÁX	Pressão Expiratória Máxima
VR	Volume Residual
CPT	Capacidade Pulmonar Total

LISTA DE SÍMBOLOS

cmH₂O centímetros de água

RESUMO

Araújo,FPRA. Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em pacientes com esclerose múltipla [Tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, progressiva e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por um processo inflamatório desmielinizante e formação de cicatrizes gliais na substância branca. A fadiga é o sintoma mais comum da doença, assim como a redução da força muscular, incluindo os músculos respiratórios. **Objetivo:** Verificar a associação entre a fadiga referida e a força dos músculos respiratórios na EM. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal por meio da avaliação de 40 pacientes do gênero feminino com EM, no período de junho a setembro de 2023. As pacientes foram recrutadas no Ambulatório de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES). Além dos dados clínicos e demográficos, todas as pacientes com fadiga, avaliada pela Escala Modificada do Impacto de Fadiga (MFIS), realizaram a avaliação da força muscular respiratória por meio da manovacuometria. **Resultados:** Houve fraca correlação negativa entre a MFIS total e a P_{insp} ($r=-0,48$), fraca correlação negativa entre a MFIS total e a P_{exp} ($r=-0,43$), fraca correlação negativa entre o domínio físico da MFIS e a P_{insp} ($r=-0,44$), fraca correlação negativa entre o domínio cognitivo da MFIS e a P_{insp} ($r=-0,31$) e com a P_{exp} ($r=-0,35$). O domínio psicossocial da MFIS apresentou moderada correlação negativa com a P_{insp} ($r=-0,53$) e com a P_{exp} ($r=-0,51$). **Conclusões:** Há uma fraca correlação negativa entre a MFIS total e a P_{insp} e P_{exp}. Em relação ao domínio físico da MFIS, concluímos uma correlação negativa fraca com a P_{insp}, uma correlação negativa fraca entre o domínio cognitivo da MFIS e a P_{exp} e por fim, uma correlação negativa moderada entre o MFIS psicossocial e a P_{insp} e a P_{exp}.

Palavras- Chaves: Esclerose Múltipla. Fadiga. Fraqueza. Músculos Respiratórios.

ABSTRACT

Araújo.FPRA. Association between self-reported fatigue and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023. **Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive, and degenerative neurological disease of the central nervous system (CNS), characterized by a demyelinating inflammatory process and formation of glial scars on the white matter. Fatigue is the most common symptom of the disease, as is reduced muscle strength, including the respiratory muscles. **Objective:** To verify the association between self-reported fatigue and the strength of the respiratory muscles in MS. **Methods:** A cross-sectional study was conducted by evaluating 40 patients with MS from June to September 2023. Patients were recruited in the Neurology Outpatient Clinic at the “Universidade Metropolitana de Santos” (UNIMES). Besides clinical and demographic data, all patients with fatigue, assessed by the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), also underwent the evaluation of respiratory muscle strength by means of manovacuometry. **Results:** There was a weak negative correlation between total MFIS and P_{insp} ($r=-0.48$), weak negative correlation between total MFIS and P_{exp} ($r=-0.43$), weak negative correlation between the physical domain of MFIS and P_{insp} ($r=-0.44$), weak negative correlation between the cognitive domain of MFIS and P_{insp} ($r=-0.31$) and with P_{exp} ($r=-0.35$). The psychosocial domain of the MFIS showed a moderate negative correlation with P_{insp} ($r=-0.53$) and P_{exp} ($r=-0.51$). **Conclusions:** There was a weak negative correlation between the total MFIS and the P_{insp} and P_{exp}. Regarding the physical domain of the MFIS we concluded a weak negative correlation with the P_{insp}, a weak negative correlation between the cognitive domain of the MFIS and the P_{exp} and finally, a moderate negative correlation between the psychosocial MFIS and the P_{insp} and the P_{exp}.

Keywords: Multiple Sclerosis. Fatigue. Weakness. Respiratory Muscles.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptada de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha.

Maria Julia de A. L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3 ° ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviações

Resumo

Abstract

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	05
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	07
4 MÉTODOS.....	17
4.1 Casuística.....	17
4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	18
4.2 Métodos.....	18
4.2.1 Coleta de dados.....	18
4.2.2 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS).....	18
4.2.3 Avaliação da fadiga.....	19
4.2.3.1 Escala Modificada do Impacto da Fadiga (MFIS).....	19
4.2.4 Avaliação da força muscular inspiratória e expiratória.....	20
4.2.5 Análise estatística.....	21
5 RESULTADOS.....	24
6 DISCUSSÃO.....	35
7 CONCLUSÃO.....	40
8 ANEXOS.....	42
9 REFERÊNCIAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, progressiva e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por um processo inflamatório desmielinizante e formação de cicatrizes gliais na substância branca^{1,2}. Acomete pacientes jovens, principalmente na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade. No gênero feminino, a incidência é 1,4 a 3,1 vezes mais alta que no masculino, e nos pacientes com início tardio, a razão entre os gêneros tende a ser igual³. Estudos da prevalência da EM no Brasil, revelam taxas de 15 a 18 pacientes por 100.000 habitantes³.

A fisiopatologia da EM caracteriza-se por uma desordem imunológica, provocada predominantemente pelos linfócitos T que são geralmente ativados quando agentes infecciosos penetram no SNC. Por razões ainda pouco conhecidas, os linfócitos T identificam a bainha de mielina como agente infeccioso e começam a atacá-la⁴. A degeneração da mesma e a degeneração axonal resultam em lesões difusas no SNC, especialmente, na substância periventricular, no corpo caloso, no trato óptico, cerebelo, tronco e medula espinal, resultando em um quadro clínico variável e dependente da área de desmielinização⁵.

A EM apresenta-se geralmente com um padrão surto-remissão, ou seja, períodos de surtos de sintomas seguidos de remissão total ou parcial dos mesmos. Um padrão crônico e progressivo dos sintomas também pode ocorrer podendo ser subdividido em progressivo primário ou progressivo secundário².

Por acometer vias motoras, a EM está associada à redução da força muscular, incluindo os músculos respiratórios⁵. As complicações respiratórias são reconhecidas como a principal causa da morbidade e mortalidade em indivíduos com EM avançada⁵. De fato, na fase terminal da EM, aproximadamente metade dos pacientes evolui a óbito por complicações respiratórias, sendo a pneumonia aspirativa, atelectasia ou insuficiência respiratória as causas mais frequentes².

Além dos possíveis sintomas respiratórios, a fadiga referida é um dos sintomas mais incapacitantes e pouco compreendidos nos pacientes com EM independente da forma da doença. Na EM estima-se que a fadiga esteja presente em 75 a 90% dos casos, sendo o sintoma mais grave em cerca de 40% dos pacientes⁶.

Os principais fatores desencadeadores da fadiga na EM permanecem obscuros. Os mecanismos centrais parecem ter papel importante na sua patogênese^{7,8}. Há estudos que sugerem como hipótese o comprometimento da ativação do córtex motor primário e gânglios da base na gênese do sintoma. Outros estudos, baseados em observações das lesões pela ressonância magnética, propõem o sintoma de fadiga como secundário a possíveis lesões subcorticais.⁸

Já se relatou a possibilidade da existência de um subgrupo de pacientes com EM com relato de fadiga física, com pelo menos um componente causal

de alteração da força dos músculos respiratórios, em que programas de treinamento muscular respiratório poderiam ser benéficos para a redução desses sintomas.⁹

Desta forma o fisioterapeuta pode verificar a força muscular respiratória e diagnosticar graus de fadiga, fraqueza ou falência por meio da mensuração da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}), por meio da manovacuometria¹⁰. A PI_{máx} caracteriza indiretamente a força dos músculos inspiratórios (diafragma e intercostais externos), e seus valores normais em adultos jovens encontram-se entre -75 a -120 cmH₂O, sendo que índices menores caracterizam graus de fraqueza (-70 a - 45 cmH₂O), fadiga(-40 a - 25 cmH₂O) e falência (menor que -20 cmH₂O) e a PE_{máx} reflete a força dos músculos expiratórios (abdominais e intercostais internos), sendo que valores inferiores a +95 cmH₂O caracterizam fraqueza muscular expiratória⁹.

Há uma carência de estudos na literatura que correlacione o grau de força dos músculos respiratórios com a fadiga na EM. Entretanto, é de fundamental importância considerar esses achados, já que podem impactar positivamente no direcionamento de programas de reabilitação pulmonar cujo foco principal seja o ganho de força respiratória e possível melhora da fadiga referida nestes pacientes.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo principal do estudo foi verificar a associação entre a fadiga referida e a força dos músculos respiratórios na EM e o objetivo secundário foi correlacioná-la à incapacidade funcional.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

A EM foi identificada pela primeira vez e estabelecida como entidade clínico-patológica em 1868, pelo neurologista francês Jean Martin Charcot. Ele denominou a doença de “esclerose em placas”, descrevendo as áreas disseminadas, circunscritas e endurecidas que encontrou no SNC.¹⁰

A desmielinização, inflamação e degeneração axonal são os principais mecanismos patológicos da doença, subjacentes às manifestações clínicas que resultam na formação de áreas de desmielinização primária na substância branca e cinzenta e neurodegeneração em todo o cérebro.⁴

Embora a fisiopatologia da EM seja frequentemente estudada, sua etiologia ainda permanece indefinida, porém, acredita-se que um somatório de genes suscetíveis e fatores ambientais estão envolvidos na sua patogênese.¹²

Alguns estudos genéticos, histopatológicos e imunológicos de pacientes com EM vão ao encontro do fato que fatores como autoimunidade desempenha um papel importante da patogênese da doença¹³. Porém também é aceito que a EM não é exclusivamente uma doença de natureza inflamatória, mas também neurodegenerativa.¹⁴

Sospedra *et al.*¹⁵ indicam um risco maior de desenvolver a doença quando há histórico da EM na família, que pode exigir gatilhos ambientais adicionais. Fatores ambientais como tabagismo, alimentação deficitária e carência de vitamina D são apontados como possíveis fatores desencadeantes da doença. A associação da EM com alguns tipos de patógenos como o vírus Herpes tipo 6, *Chlamydia pneumoniae* e o Epstein-Bar têm sido identificados como participantes da gênese da doença.^{16,17,18} Ainda que a autoimunidade não tenha sido ainda comprovada, há evidências de que fatores imunológicos estão presentes no processo da doença.

Como resultado de uma combinação entre fatores genéticos e ambientais os pacientes com EM apresentam uma disfunção do sistema imunológico onde as células T *helper* (Th) e citocinas desempenham um papel preponderante no desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório da EM.^{19,20}

As lesões resultantes desse processo inflamatório se caracterizam por desmielinização e lesão axonal. A lesão axonal, de natureza degenerativa, é desencadeada e agravada pela atividade inflamatória e pela desmielinização.¹⁹

A incidência da EM é baixa na infância, aumenta após 18 anos e atinge um pico entre 25 e 35 anos, declinando com o passar dos anos apresentando-se rara acima dos 50 anos de idade³.

A EM afeta com maior frequência indivíduos de etnia caucasiana originárias de áreas de clima temperado. A EM é mais rara nos continentes

localizados nos trópicos e subtropicais. Nas regiões de clima temperado, a incidência e prevalência da EM aumenta com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador.⁴

O curso clínico da EM é definido de acordo com a classificação de Lublin de 2014 que inclui quatro fenótipos²¹:

- Síndrome Clinicamente Isolada (SCI): atualmente é reconhecida como a primeira manifestação clínica da doença, que mostra característica de desmielinização inflamatória que poderia ser EM, mas não cumpre os critérios de disseminação no tempo. Nesta classificação o paciente pode assumir a forma inativa ou ativa.

- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): quando o paciente inicialmente classificado como SCI preenche os critérios diagnósticos atuais e evolui de forma clinicamente ativa, desta forma a doença se torna remitente-recorrente. A EMRR apresenta um curso estável, sem a progressão da doença entre os surtos.

- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP): é diagnosticada por uma história de piora gradual após um curso inicial de doença recidivante, com ou sem exacerbações agudas durante o curso progressivo. A transição da EMRR para EMSP geralmente é gradual.

- Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): Dados de imagem, genéticos e clínicos sugerem que a EMPP é uma parte do espectro de fenótipos progressivos da EM.

Nas formas progressivas, a EM pode apresentar-se de formas distintas: ativa com progressão, ativa sem progressão, inativa com progressão e inativa sem progressão.

Independente da atividade e progressão da doença, a EM pode apresentar sintomas crônicos incapacitantes como parestesia, dor, espasticidade, ataxia, disfagia, disfunções visuais e vesico-intestinais. Entre os sintomas gerais citados acima, a fadiga referida é um dos mais frequentes, incapacitantes e menos compreendidos da EM. Fadiga, disfunção cognitiva, depressão e ansiedade ocorrem em todos os cursos da doença, com taxas de prevalência entre 35 e 95% afetando negativamente a qualidade de vida destes pacientes.¹⁵

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.¹⁰ Sua fisiopatologia e etiologia ainda não são totalmente conhecidas, porém, há hipóteses de desregulação do sistema imune, alterações neurofisiológicas e neuroendócrinas, além de outros fatores como a falta de condicionamento físico, distúrbios do sono, dor e efeitos colaterais dos medicamentos.¹⁵

Encontram-se descritas diferentes formas de fadiga vivenciadas pelos pacientes com EM que podem surgir na forma isolada ou em associação como por exemplo, a astenia (sensação de falta de energia sem relação com esforço algum ou prática de exercício); a fadiga cognitiva (dificuldade de manter a performance cognitiva durante atividades que exijam funções dos centros

cognitivos); a lassitude (sensação de diminuição de energia caracterizada por insônia e cansaço intenso aparecendo sem sinais prévios a qualquer hora do dia); a fatigabilidade ou fadiga motora (sensação de exaustão presente durante ou após a prática de exercício físico que desaparece ou alivia após curto período de repouso).¹¹

Em aproximadamente um terço dos pacientes com EM a fadiga é relatada como o primeiro sintoma da doença, podendo agravar os demais, assumindo assim importância fundamental para o estado geral dos pacientes⁸.

Outro importante diferencial é a distinção entre a fadiga primária e secundária.²² A fadiga primária tem origem devido fisiopatologia da própria doença, pelas anormalidades no SNC, SNP, sistema imunológico, neuroendócrino ou neurotransmissor, enquanto a fadiga secundária é provocada por fatores como uso de medicações, depressão, ansiedade, dor ou inatividade.

A mensuração da fadiga é considerada o aspecto central da sua avaliação e, devido ao seu caráter multidimensional e subjetivo, tem sido realizada por meio de escalas de auto-avaliação. Usualmente os instrumentos utilizados para mensurar a fadiga na EM são de auto-resposta, em que o indivíduo descreve e pontua a sua fadiga. Podem ter foco uni ou multidimensional. Entretanto, métodos psicométricos adequados nem sempre

são aplicados, pois a escolha do melhor instrumento depende do objetivo proposto^{8,9}. Devido aos objetivos propostos no presente estudo, foi utilizada a Escala de Impacto de Fadiga Modificada (MFIS/Br)²³, submetida a uma adaptação transcultural e validada no Brasil, para uso específico na EM.

A MFIS é considerada o instrumento mais recomendado para a avaliação da fadiga na EM, com um menor número de falhas e limitações psicométricas quando comparada com outras escalas.²³

Não existe na atualidade um tratamento específico para a fadiga referida em pacientes com EM⁶. Embora certos autores confirmem a relação entre a fadiga referida e parâmetros como depressão e grau de incapacidade, outros não confirmam esses dados²⁴. Estudos mais recentes sugerem, ainda, a presença de componentes inflamatórios responsáveis pelo desenvolvimento da fadiga referida e da existência de uma correlação entre a fadiga referida e a fadiga física, sendo esta associada diretamente a disfunções de grupos musculares específicos^{11,12}.

Alguns estudos sugerem que tanto a fraqueza dos músculos respiratórios quanto a disfunção respiratória têm um papel na queixa de fadiga dos pacientes com EM¹³. Treinamento de músculos respiratórios já vem sendo sugerido como uma possibilidade terapêutica para melhorar a fadiga na EM^{10,11,12}.

Koseoglu *et al.* também demonstraram haver correlação inversa entre a gravidade da fadiga e a força muscular respiratória e resistência. Seus achados

ainda sugerem que a fraqueza muscular respiratória teria um papel importante no consumo máximo de oxigênio dos pacientes com EM.²⁵

Cakt *et al.*, Schimidt *et al.* e Sangelaji *et al.* relataram um ligeiro a moderado efeito de exercícios aeróbicos, resistidos e combinados sobre a fadiga. No entanto autores como Hansen *et al.* e Geddes *et al.*, utilizando estudos similares, não encontraram nenhum efeito significativo nos vários tipos de exercícios sobre a fadiga, o que demonstra novamente ser esta frequentemente estudada, porém pouco compreendida na EM.^{26,27,28}

Dada a relevância deste sintoma e seu impacto na qualidade de vida, o interesse em esclarecer a relação entres os sintomas respiratórios e a fadiga pode contribuir também para uma melhor gestão desta.

Embora encontremos na literatura uma variedade de estudos que demonstram as alterações motoras na EM, em relação ao comprometimento respiratório na doença o número é reduzido. Por outro lado, estudos indicam que aproximadamente 50% dos pacientes portadores de EM vão a óbito em decorrência de complicações respiratórias e a pneumonia é a causa mais prevalente. Atelectasia, dispneia, acúmulo de secreções pulmonares ou insuficiência respiratória também podem ocorrer nas fases mais tardias da doença.¹²

Sabe-se que a paresia, em especial dos músculos expiratórios, comumente é verificada em portadores de EM, tanto nos pacientes ambulatoriais quanto aos cadeirantes ou acamados^{13,14}. Classicamente, o quadro inicial da EM manifesta-se por meio de paraparesia assimétrica e tende à ascensão, envolvendo os membros superiores. Como resultado, os músculos respiratórios primeiramente comprometidos são os abdominais, seguidos da musculatura intercostal. O diafragma, por sua vez, é o último músculo a ser afetado^{13,15,16}.

Devido ao comprometimento da musculatura expiratória, a incapacidade para gerar tosse é reconhecida como um fator predisponente às complicações respiratórias e infecções nestes pacientes.

Por outro lado, a debilidade da musculatura inspiratória está associada ao incremento do dióxido de carbono arterial e também guarda relação com a ineficácia de tosse. Considera-se que a redução da força muscular também pode ser resultante de modificações musculares em decorrência do descondicionamento e imobilidade, associadas à pobre tolerância aos exercícios físicos, fadiga e dispneia¹⁰.

Este comprometimento respiratório na EM é pouco analisado no exame clínico e fisioterapêutico convencional. Comumente, quando a função respiratória é relatada como normal nesses pacientes, uma redução da força muscular respiratória já pode ser evidenciada em testes mais específicos, tais como a espirometria e aferição das Pressões Inspiratória Máxima e Expiratória Máxima pela manovacuometria.¹³

A EM pode afetar o funcionamento dos músculos respiratórios, tanto os inspiratórios quanto os expiratórios, tornando as pressões respiratórias significativamente baixas quando comparadas a controles saudáveis^{12, 13}.

A melhora da força muscular respiratória tem sido demonstrada por diversos estudos que avaliaram os benefícios do treinamento muscular respiratório em pacientes com EM¹³.

A fraqueza muscular respiratória pode estar presente em pacientes com comprometimento leve e moderado da EM¹². Alguns autores como Koseoglu *et al*, relataram que há controvérsias do efeito do treinamento muscular sobre a função pulmonar, tendo em vista que esta última pode ser normal quando na presença de fraqueza muscular respiratória.

Fry *et al.*³¹ em seus estudos sobre EM tem sugerido que a diminuição da força muscular respiratória depende do tamanho e da localização das lesões no SNC, sendo decorrente do envolvimento cerebelar e/ou bulbar. Outros fatores além da desmielinização e a lesão axonal no SNC também parecem contribuir para a fraqueza muscular respiratória nestes pacientes como o uso de corticoesteróides prescritos durante o surto da doença, causando alterações na musculatura esquelética. Além disso, citocinas inflamatórias liberadas pelo processo inflamatório, também podem afetar de forma significativa a função e força muscular respiratória. Este mesmo autor também postulou que, além da fraqueza respiratória, a espasticidade, incoordenação e alterações posturais também podem agravar as disfunções respiratórias na doença.

Embora os estudos sugiram que a fraqueza dos músculos respiratórios teria um papel no desenvolvimento da fadiga periférica nos pacientes com EM,

há um número reduzido de estudos com amostras significativas que quantifiquem de maneira objetiva a força muscular respiratória nesta população bem como a associação entre esta e a fadiga referida nestes pacientes.

4.MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Casuística

Foi realizado um estudo transversal por meio da avaliação de pacientes com diagnóstico de EM provenientes do Ambulatório de

Neurologia da Universidade Metropolitana de Santos- UNIMES, no período de junho de 2023 a setembro de 2023.

Os pacientes foram consultados sobre o interesse em participar do referido estudo e orientados quanto aos detalhes deste. Todos preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse termo foi assinado pelo paciente e pelo pesquisador responsável e, a partir disso, iniciou-se o estudo.

4.1.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Como critérios de inclusão foram selecionados indivíduos do sexo feminino, maiores de 18 anos, diagnóstico clínico de EM e escore superior a 38 pontos na Escala Modificada de Fadiga (MFIS-Br), o que caracteriza de forma objetiva a presença de fadiga.

Além de não serem portadoras de doenças pulmonares e/ou cardíacas prévias, não terem sido submetidas a cirurgias torácicas e/ou abdominais altas recentes e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). **(Anexo C)**

Critérios de exclusão: Foram excluídas pacientes sem condições clínicas e/ou incapazes de realizar as avaliações propostas no estudo, pacientes portadoras de doenças cardíacas ou pulmonares prévias, pacientes submetidas a cirurgias torácicas ou abdominais altas, portadoras de doenças neurológicas, gestantes, além daquelas que apresentaram surto de EM nos

últimos 3 meses, já que o surto poderia influenciar a presença de fadiga referida no momento das avaliações.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Coleta de dados

Foi preenchido o protocolo de avaliação inicial que continha nesta sequência: ficha de dados pessoais, clínicos e avaliação respiratória – manovacuometria (**Anexo D**); Pontuação do EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kutze, disponibilizada previamente pelo médico neurologista) e a Escala Modificada do Impacto da Fadiga – MFIS (**Anexo E**).

Todos os procedimentos avaliativos foram realizados em um consultório localizado no ambulatório de Neurologia da Universidade Unimes, localizada no município de Santos, estado de São Paulo.

A execução de todo o protocolo foi realizada pela fisioterapeuta pesquisadora responsável pelo estudo e todos os instrumentos utilizados no protocolo de avaliação já eram validados e utilizados em pesquisas científicas relacionadas a EM.

4.2.2 Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)

A EDSS é a escala mais utilizada para a avaliação de pacientes com EM. Ela quantifica a incapacidade de acordo com a avaliação de oito sistemas

funcionais (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual e mental), sendo também utilizada para o estadiamento da doença.

Possui 20 itens com escore total variando de 0 (significa que o exame neurológico está normal) a 10 (óbito), com pontuação aumentando meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. A EDSS foi realizada previamente por meio do exame físico e neurológico pelo médico neurologista, de acordo com Kurtze.³²

4.2.3 Avaliação da Fadiga

4.2.3.1 Escala Modificada do Impacto da Fadiga -MFIS

Neste estudo foi aplicada a Escala Modificada de Impacto da Fadiga Brasileira (MFIS-Br), que é uma versão da escala reduzida de impacto da fadiga (M-FIS) validada para a língua portuguesa.

O questionário da MFIS proposto por Fisk *et al.* é composto por 21 itens, estratificado em três domínios: domínio físico (10 itens), domínio cognitivo (9 itens), e domínio psicossocial (2 itens). Para cada item o paciente tinha quatro possibilidades de resposta, sendo o escore 0 (zero) significativo de não apresentar o problema e o escore 4 (quatro) ter o problema com intensidade muito grave.¹²

O domínio físico permite escores de 0 a 36, o cognitivo de 0 a 40 e o psicossocial 0 a 8. O escore total foi obtido pela soma dos três domínios e

variava de 0 a 84, onde valores abaixo de 38 correspondiam à ausência de fadiga, e valores acima evidenciavam a presença de fadiga. Desta forma, para pontuações iguais ou maiores que 38, quanto maior o escore, maior o impacto da fadiga na vida do paciente.

4.2.4 Avaliação da Força Muscular Respiratória

A avaliação da força muscular inspiratória e expiratória foi realizada por meio da manovacuometria, com as mensurações da Pimáx e Pemáx, a partir do Volume Residual (VR) e Capacidade Pulmonar Total (CPT) respectivamente, com o uso do equipamento fisioterapêutico analógico denominado manovacuômetro da marca Comercial Médica® (São Paulo-Brasil) com variação de pressões entre -120 (Pimáx) a + 120 cmH₂O (Pemáx).

O manovacuômetro (manômetro aneróide capaz de medir pressões negativas e positivas) é o instrumento mais utilizado para mensurar ao nível da boca as pressões respiratórias estáticas máximas. O manômetro é associado a um tubo cilíndrico transparente e rígido, cuja extremidade distal é fechada, exceto por possuir um orifício de cerca de 2mm de diâmetro. A extremidade proximal é aberta e nela se encaixa uma peça bucal onde o indivíduo realiza os seus esforços inspiratórios e expiratórios máximos, segundo Souza¹⁵

Desta forma, durante a aferição da Pimáx e Pemáx as pacientes receberam os comandos verbais da fisioterapeuta avaliadora. As pacientes estavam previamente sentadas em uma cadeira com encosto, formando um ângulo de 90 graus entre o seu tronco e as coxas, sendo instruídas a realizar a

máxima força inspiratória e expiratória, com um clip nasal evitando a dissipação das pressões pelas narinas. As medidas foram realizadas em três momentos consecutivos e o maior valor obtido foi considerado, sendo oferecido um intervalo de 1 minuto entre as manobras respiratórias.

Para a medida da Pimáx foi orientado a paciente realizar uma expiração até o seu VR. Foi conectada à peça bucal a paciente e solicitado a realizar um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Muller).

Já para a mensuração da Pemáx a paciente realizou uma inspiração até a sua CPT. Em seguida, foi orientado um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída.

As medidas foram executadas em horários semelhantes do dia, na mesma sala do ambulatório de Neurologia da Unimes, para minimizar os efeitos da variação subjetiva de possível fadiga dos pacientes.

4.2.5. Análise estatística

O armazenamento dos dados deste estudo foi realizado em uma planilha no Microsoft Excel 2013 e no processamento dos dados estatísticos foi utilizado o software SPSS versão 2.0

Dados descritivos (média e desvio padrão, intervalo de confiança de 95%, valores mínimo e máximo) foram utilizados para descrever os dados antropométricos, EDSS, escala MFIS e seus domínios, além da PINS máx e PEX máx. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para análise da

normalidade dos dados, sendo que todos apresentaram distribuição normal, com exceção da PINSP máx e PEXP máx.

As correlações entre a fadiga referida e seus domínios com a PINSP máx e PEXP máx foram analisadas através do teste de correlação de Spearman, definida como fraca ($< 0,50$), moderada (entre 0,5 e 0,74), boa (entre 0,75 e 0,90) e excelente ($> 0,90$) conforme Koo e Li.³⁷

A significância estatística foi definida em 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Participaram deste estudo 40 pacientes do sexo feminino, com diagnóstico clínico de EM do tipo remitente recorrente e fadiga confirmada pela Escala de Fadiga -MFIS.

Todas as pacientes foram selecionadas no ambulatório de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, Unimes, em Santos/SP.

A Tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas das pacientes avaliadas.

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com as variáveis demográficas e clínicas das 40 pacientes.

Variável	Média (DP)	95% CI	Mín - Máx
Idade (anos)	47,1 (1,8)	43,3 – 50,8	26 – 75
Massa corporal (Kg)	67,5 (1,1)	65,4 – 69,7	54 – 90
Altura (m)	1,65 (0,07)	1,64 – 1,67	1,54 – 1,78
IMC (Kg/m ²)	24,7 (0,4)	23,9-25,4	21-32,7
EDSS	2,4 (0,3)	1,8-3,0	0-7

Em relação à idade das 40 pacientes da amostra houve uma média de 47,1 anos, sendo a idade máxima 75 anos e a mínima 26 anos. A média da massa corporal foi 67,5Kg, com massa mínima de 54 Kg e máxima de 90 Kg. A altura média foi de 1,65cm, sendo a altura mínima de 1,54 cm e máxima de 1,78 cm. Em relação ao IMC a média foi de 24,7 Kg/m², com 21 Kg/m² de IMC mínimo e 32,7 Kg/m² de máximo.

A incapacidade funcional definida pelo EDSS apresentou uma média de 2,4 pontos, com 0 de pontuação mínima e máxima de 7 pontos.

A Tabela 2 descreve a distribuição da casuística de acordo com as variáveis MFIS total e os seus três domínios (físico, cognitivo e psicossocial) e das pressões respiratórias, PINSPmáx e PEXPMáx.

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com a MFIS total e seus três domínios e das pressões respiratórias, PINSP máx e PEXP máx.

Variável	Média (DP)	95% CI	Min - Máx
MFIS	53,7 (1,7)	50,3 – 57,2	38 – 74
MFIS Físico	25,4 (0,8)	23,9 – 26,9	17 – 33
MFIS Cognitivo	23,4 (1,2)	20,1 – 25,9	4 - 36
MFIS Psicossocial	4,9 (0,3)	4,4 – 5,4	0 – 8
PINSP Máxima	65,3 (4,1)	56,7 – 73,5	25 – 120
PEXP Máxima	74,6 (3,4)	67,8 – 81,4	50 - 120

Em relação ao MFIS total a pontuação média foi de 53,7, sendo a pontuação mínima de 38 e a máxima de 74 pontos. O domínio físico da MFIS apresentou média de 25,4 pontos, com mínimo de 17 e máximo de 33 pontos.

O MFIS cognitivo evidenciou média 23,4 pontos com pontuação mínima de 4 e máxima de 36 pontos. O domínio psicossocial da MFIS demonstrou média de 4,9 pontos, com 0 de pontuação mínima e 8 de máxima.

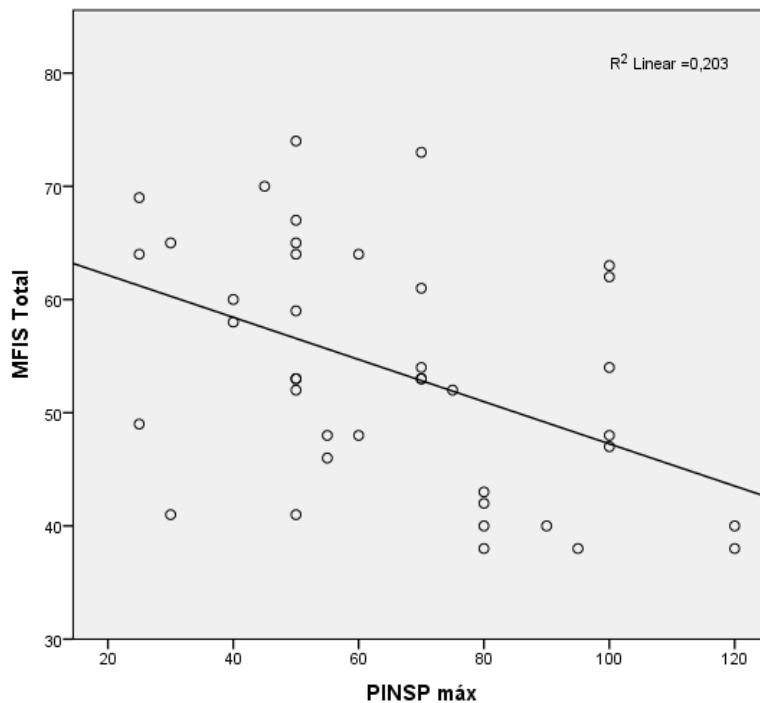
As pressões respiratórias, Pimáx e Pemáx demonstraram, respectivamente, médias de 65,3 e 74,6 cmH₂O. A pressão inspiratória mínima foi de 25 e máxima de 120 cmH₂O. A pressão expiratória mínima evidenciou 50 cmH₂O e máxima de 120 cmH₂O.

Tabela 3. Correlações e p-valor entre os domínios da fadiga (físico, cognitivo e psicossocial) e as pressões inspiratória e expiratória máximas.

		MFIS Total	MFIS Físico	MFIS Cognitivo	MFIS Psicossocial
PINSP máx	r	-,483**	-,439**	-,314*	-,535**
	p-valor	0,002	0,005	0,049	0,000
PEXP máx	r	-,434**	-0,264	-,347*	-,509**
	p-valor	0,005	0,100	0,028	0,001

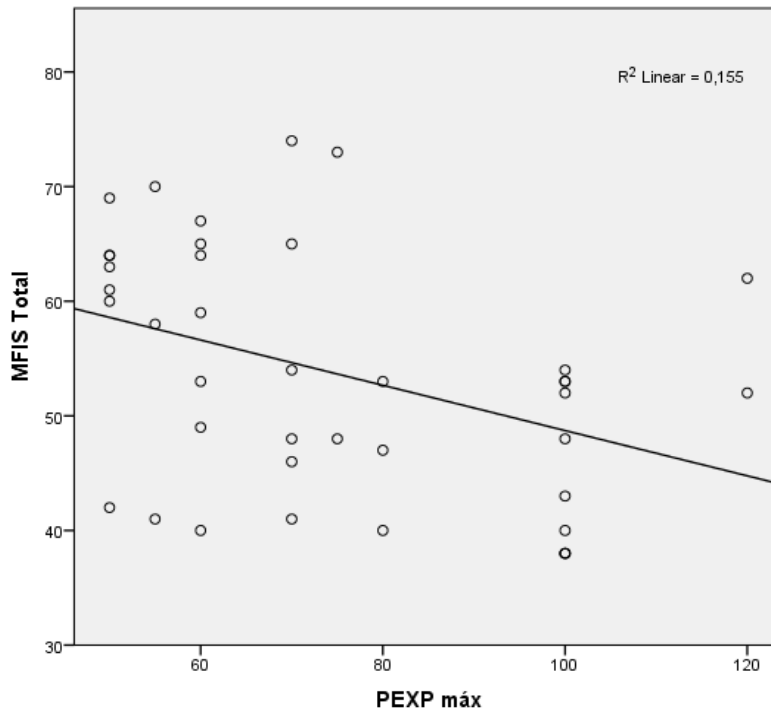
Houve fraca correlação negativa entre a MFIS total e a PInsp ($r=-0,48$), fraca correlação negativa entre a MFIS total e a PExp ($r=-0,43$), fraca correlação negativa entre o domínio físico da MFIS e a PInsp ($r=-0,44$), fraca correlação negativa entre o domínio cognitivo da MFIS e a PInsp ($r=-0,31$) e com a PExp ($r=-0,35$). O domínio psicossocial da MFIS apresentou moderada correlação negativa com a PInsp ($r=-0,53$) e com a PExp ($r=-0,51$).

Gráfico 1: Scatter plot ilustrando a correlação entre a MFIS total e a PINSP máx.



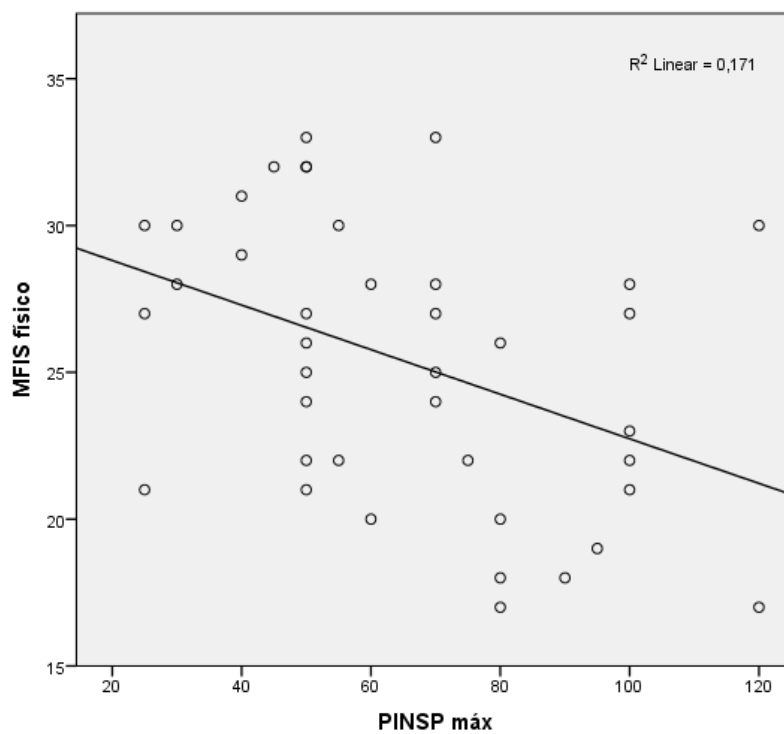
No Gráfico 1 a MFIS total apresentou correlação negativa fraca ($\rho = -0,48$) com a PINSP máx e significância estatística ($p = 0,002$).

Gráfico 2: Scatter plot ilustrando a correlação entre a MFIS total e a PEXP máx.



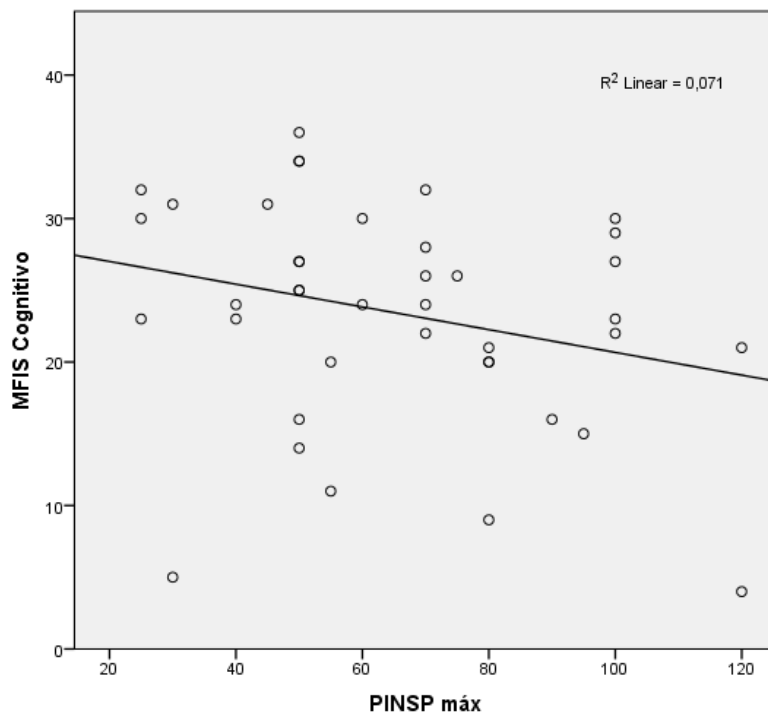
No Gráfico 2 a MFIS total apresentou correlação negativa fraca ($\rho = -0,43$) com a PEXP máx. e significância estatística ($p = 0,005$).

Gráfico 3: Scatter plot ilustrando a correlação entre o domínio físico da MFIS e a PINSP máx



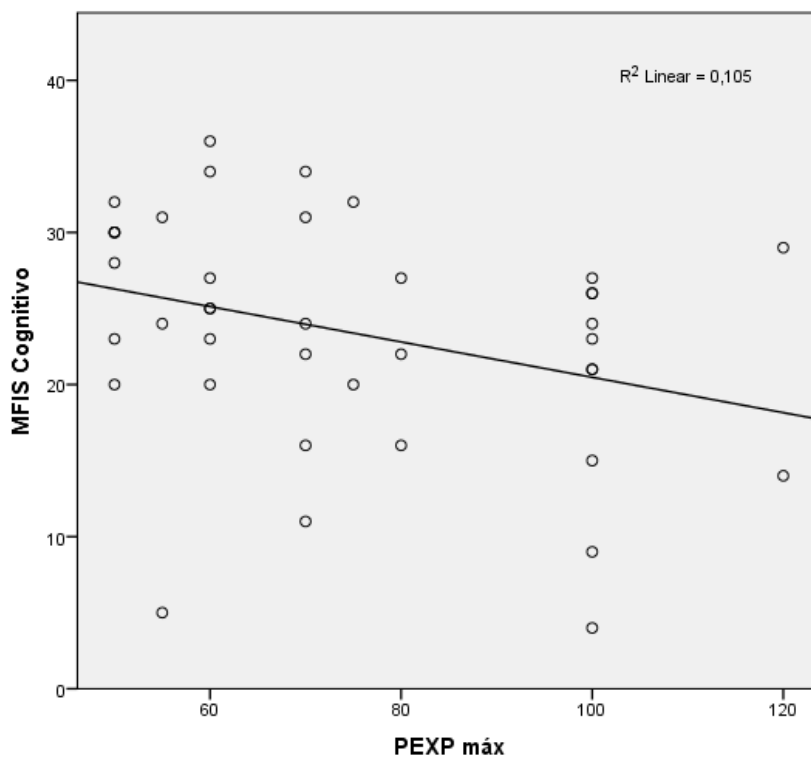
No Gráfico 3 o domínio físico da MFIS apresentou correlação negativa fraca ($\rho = -0,44$) com a PINSP máx com ($p = 0,005$), estatisticamente significativa. O domínio físico não apresentou correlação com a PEmáx.

Gráfico 4: Scatter plot ilustrando correlação entre o MFIS cognitivo e a PINSP máx.



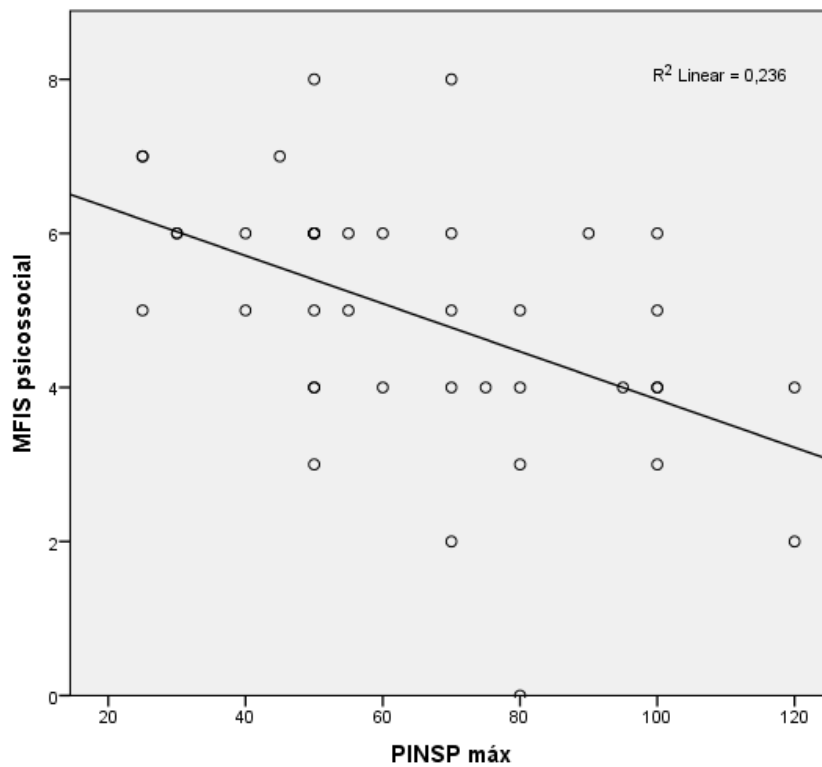
No Gráfico 4 a MFIS Cognitivo demonstrou correlação negativa fraca ($\rho = -0,31$) com PINSP máx., com $p = 0,049$. e correlação negativa fraca ($\rho = -0,35$) com PEXP máx., com $p = 0,028$

Gráfico 5: Scatter plot ilustrando a correlação entre o MFIS cognitivo e a PEXP máx.



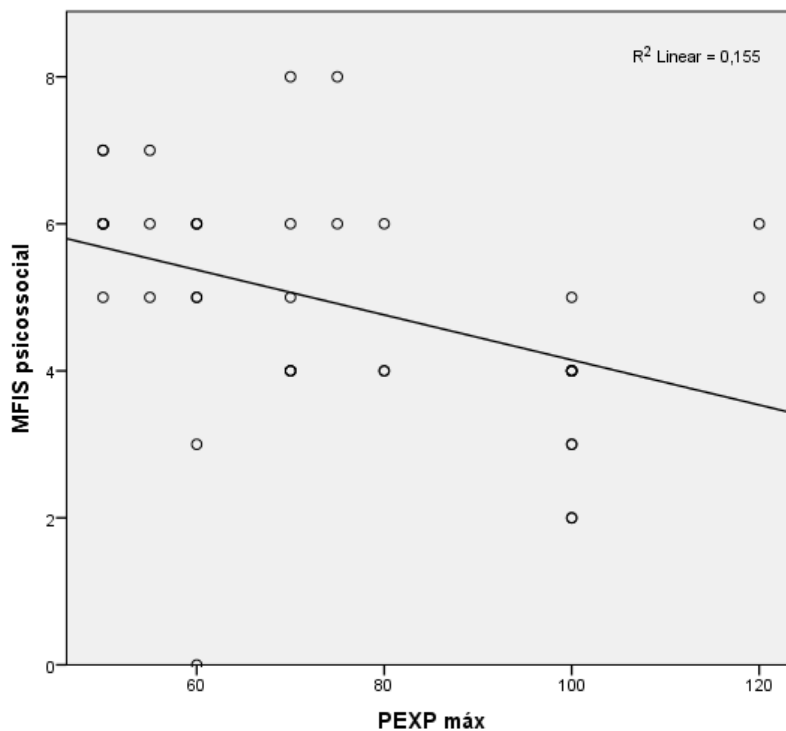
No Gráfico 5 o MFIS cognitivo apresentou correlação negativa fraca ($\rho = -0,35$) com a PEXP máx., com $p = 0,028$.

Gráfico 6: Scatter plot ilustrando correlação entre a MFIS psicossocial e PINSP máx.



No Gráfico 6 a MFIS Psicossocial apresentou correlação negativa moderada ($\rho = -0,53$) com a PINSP máx., com $p < 0,01$.

Gráfico 7: Scatter plot ilustrando correlação entre a MFIS psicossocial e PEXP máx.



No Gráfico 7 a MFIS psicossocial apresentou correlação negativa moderada ($\rho = -0,51$) com a PEXP máx., com $p = 0,01$.

A escala de funcionalidade EDSS não demonstrou correlação com a MFIS total nem com os seus domínios, somente apresentando correlação positiva moderada ($\rho = 0,51$) com a idade, com $p = 0,001$.

6.DISSCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A EM definida como uma doença neurológica desmielinizante e progressiva, apresenta a fadiga como um dos seus principais sintomas, acometendo aproximadamente de 75 a 90% dos pacientes.

Apesar da fadiga ser uma queixa tão frequente, a sua etiologia ainda permanece indefinida, podendo estar diretamente relacionada à própria EM (causa primária) ou secundária às consequências dela.⁶

Para os pacientes com EM a fadiga é um sintoma subjetivo com características diferentes daquelas observadas na depressão ou na fraqueza muscular, levando a um maior comprometimento da qualidade de vida, e tem importância fundamental para o estado geral dos pacientes, agravando os demais sintomas da doença.^{6,7,8}

Alguns estudos sugerem que o comprometimento da musculatura respiratória tem um importante papel na queixa de fadiga na EM, já que a fraqueza dos músculos respiratórios, tanto inspiratórios como expiratórios, foi observada em estudos que comparavam pacientes com EM e queixa de fadiga com controles saudáveis. A fraqueza respiratória está entre os problemas respiratórios mais comuns nestes indivíduos, sendo que cerca de 50% destes podem apresentar complicações como insuficiência respiratória aguda, pneumonias e atelectasias nas fases mais avançadas da EM.

Autores como Koseoglu *et al.*, demonstraram que o acometimento respiratório também pode ocorrer nas fases iniciais da doença, onde um exame espirométrico normal não exclui já a presença de fraqueza muscular respiratória²⁵. Neste estudo todas as pacientes com fadiga apresentaram baixos valores de Pimáx e Pemáx, evidenciando também fraqueza muscular respiratória.

No presente estudo observamos uma correlação moderada ($P=0,51$) e com significância estatística entre a MFIS total e os valores de P_{insp} e P_{exp}, demonstrando que as pacientes com maior grau de fadiga total apresentaram também fraqueza da musculatura inspiratória. Este achado corrobora com os de Koseoglu *et al.*²⁵ e Smeltezer *et al.*,³⁵ que também observaram a presença de fraqueza muscular inspiratória e expiratória naquelas pacientes com maior índice de fadiga.

A MFIS total é dada pela somatória dos três domínios (físico, cognitivo e psicossocial) e de fato, pacientes que apresentam fraqueza muscular inspiratória (que reflete indiretamente fraqueza diafragmática) possuem uma menor tolerância aos exercícios, já que resulta em uma mudança na mecânica pulmonar e torácica, levando a características semelhantes à dos pacientes restritivos e obstrutivos com hipoventilação e hipoxemia. A incapacidade de manter níveis adequados de ventilação com aumento das necessidades ventilatórias para um dado nível de atividade, visto que a ventilação e trocas gasosas podem não ser eficazes, poderia ser um dos causadores da fadiga nestes pacientes.

Desta forma, a fraqueza inspiratória e expiratória parece ter um papel importante no desenvolvimento da fadiga nestes pacientes, indo ao encontro ao que foi postulado por Gosselink *et al.*, Huang *et al.* e Ray *et al.*^{9, 36,37}

Em nosso estudo também verificamos uma correlação moderada e significativa entre o domínio MFIS psicossocial com a P_{insp} e P_{exp}, o que significa que as pacientes com fraqueza muscular respiratória também apresentavam maior fadiga psicossocial.

No que se refere à fadiga psicossocial, o termo engloba o desgaste mental e emocional causados por fatores relacionados ao trabalho, vida pessoal ou o ambiente. Alguns destes fatores são o estresse, a depressão e a ansiedade, que afetam a qualidade de vida da maioria dos pacientes com EM. Do conjunto das complicações psicológicas com origem na EM a depressão é um dos sintomas mais frequentes acometendo de 27% a 54% dos pacientes. Em um estudo multicêntrico realizado no Canadá, com 3.125 pacientes, observou-se que a depressão é 7,5 vezes maior que a da população geral para a mesma idade, e a ideação suicida está presente em 28,6% dos pacientes com EM.³⁸

A ansiedade em pacientes com EM também costuma apresentar pontuações mais elevadas nas escalas de avaliação de ansiedade quando comparada a pacientes ansiosos que não têm a doença. O medo da dor, da incapacidade e a imprevisibilidade da doença podem intensificar os sintomas da ansiedade^{39,40}.

Ambos os sintomas mais comuns relacionados à esfera psicossocial na EM a depressão e a ansiedade, podem levar ao maior isolamento social bem como

o menor interesse nas atividades sociais, assim como demonstrado em nosso estudo.

Postulamos que a correlação entre a fadiga psicossocial e a fraqueza inspiratória e expiratória possa ser devido ao fato de que o isolamento social poderia também colaborar para o descondicionamento e inatividade crônica, o que diminui não somente força de musculatura esquelética periférica como também respiratória.

Nossos resultados não demonstraram correlação entre a fadiga e a incapacidade funcional mensurada pelo EDSS. Uma possível explicação para este achado pode ser o fato que as pacientes do presente estudo apresentavam um grau baixo de incapacidade e, embora a fadiga possa estar presente em qualquer momento da evolução da EM autores como Mendes *et al.* e Silva *et al.* demonstraram que ela é mais prevalente em pacientes com maiores EDSS, ou seja, com maior incapacidade funcional.^{41,42}

7.CONCLUSÃO

7.CONCLUSÃO

Há uma correlação fraca negativa entre a MFIS total e a P_{insp} e a P_{exp}. Em relação ao domínio físico da MFIS encontramos uma correlação fraca negativa com a P_{insp}, correlação fraca negativa entre o MFIS cognitivo e a P_{exp} e uma correlação moderada e negativa entre a MFIS psicossocial e a P_{insp} e a P_{exp}.

A MFIS não demonstrou correlação com o EDSS.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo A- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR RESPIRATÓRIO NA ESCLEROSE

Pesquisador: Rogerio Aparecido Deditis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96591118.0.3001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.259.588

Apresentação do Projeto:

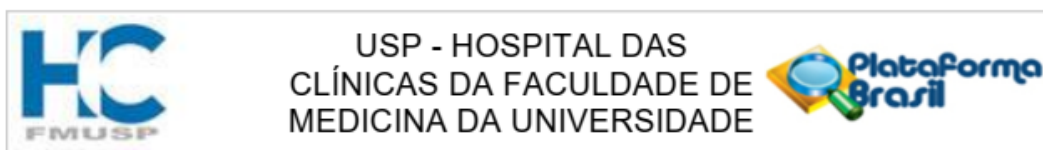
Segundo parecer.

Trata-se de um estudo prospectivo de série de casos sem grupo controle, que avaliará e submeterá 50 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla a um programa de treinamento muscular respiratório de 12 semanas de duração. O projeto de pesquisa tem como finalidade acadêmica a tese de doutorado. Os dados serão coletados na Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), com metodologia e treinamento adquirido pelo pesquisador executante, no ambulatório do grupo de tumores de laringe e hipofaringe do serviço de cirurgia do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A versão atual contempla as sugestões elaboradas em parecer consubstanciado prévio. O treinamento muscular respiratório será realizado duas vezes por semana durante 12 semanas e a avaliação da força muscular respiratória será realizada antes e após as 24 sessões do tratamento.

Critério de Inclusão:

- Ambos os generos;
- Pacientes com diagnostico de EM;
- Pacientes identificados com fraqueza, fadiga ou falencia muscular respiratoria atraves da manovacuometria;

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.259.588

- Ausência de patologias pulmonares e/ou cardíacas prévias;
- Não ter sido submetido a cirurgias torácicas e/ou abdominais altas.

Critério de Exclusão:

- Pacientes sem condições clínicas no momento da realização das avaliações;
- Paciente incapaz de realizar as avaliações propostas no estudo;
- Pacientes que apresentaram surto da doença nos últimos três meses.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar os efeitos de um programa de treinamento muscular respiratório na força e função pulmonar em pacientes com Esclerose Múltipla.

Hipótese: De acordo com a literatura, a hipótese do presente estudo é que na Esclerose Múltipla ocorre o descondição muscular respiratório e este descondição com consequente fraqueza muscular respiratória, pode ser diminuído e/ou prevenido através do treinamento muscular respiratório proposto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo apresenta um risco mínimo aos participantes do estudo de apresentarem durante o treinamento muscular respiratório episódio de vertigem devido discreta hiperventilação que pode ocorrer durante o treinamento muscular respiratório. Porém os participantes estarão constantemente monitorados pelo pesquisador responsável para minimizar este risco mínimo.

Benefícios: Após o treinamento muscular respiratório proposto, os participantes do estudo podem apresentar aumento da força muscular respiratória e melhora da função pulmonar o que contribui para uma maior eficácia da tosse, prevenindo o acúmulo de secreções pulmonares, diminuindo a possibilidade de infecções respiratórias e consequente melhora da qualidade de vida destes pacientes. O estudo poderá beneficiar os próprios participantes da pesquisa e futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante. Os resultados poderão trazer benefícios para os próprios pacientes e também para futuros pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A nova versão do TCLE datada de fevereiro de 2019, informa ao participante da pesquisa sobre

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.259.588

todas as etapas da pesquisa, incluindo como serão realizadas as avaliações e o treinamento respiratório. O TCLE é claro de de fácil compreensão. Também informa ao participante da pesquisa sobre a possibilidade rara da ocorrência de vertigem devido ao treinamento e as medidas que serão tomadas para monitorar a sua ocorrência e a conduta que será tomada.

Recomendações:

1. Ajustar o cronograma no projeto de pesquisa e no documento intitulado "cronograma" na plataforma Brasil, com data de inicio do projeto para setembro de 2018.
2. Retirar a letra "o" do TCLE na frase: "solicitaremos tambem que "o" voce puxe o ar o mais rapido que pode e solte o mais rapido ate que todo o ar dos pulmoes acabe".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1245621.pdf	26/02/2019 10:53:16		Aceito
Outros	memoresposta26fevereiro19.docx	26/02/2019 10:52:27	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	CRONOGRAMA.pdf	26/02/2019 10:51:22	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizadofevereiro19.pdf	26/02/2019 10:50:48	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	concordanserviciocirurgia.pdf	03/12/2018 15:07:37	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.259.588

Outros	anexoll.pdf	08/08/2018 11:18:04	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREEE SCLARECIDO.pdf	08/08/2018 11:17:40	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DOCTORADOPREPROJETOFABIOLA.pdf	08/08/2018 11:17:29	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Abril de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da
 Universidade Metropolitana de Santos-
 UNIMES.

UNIVERSIDADE
 METROPOLITANA DE SANTOS
 - UNIMES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA REFERIDA E FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Pesquisador: Rogerio Aparecido Dedivitis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71114623.7.0000.5509

Instituição Proponente: Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.308.049

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento PB_informações_basicasdoprojeto_2166668.pdf de 30/08/2023.

Resumo:

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, progressiva e degenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada por um processo inflamatório desmielinizante e formação de cicatrizes gliais na substância branca 1,2. Acomete pacientes jovens, principalmente na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade. No gênero feminino, a incidência é 1,4 a 3,1 vezes mais alta que no masculino, e nos pacientes com início tardio, a razão entre os gêneros tende a ser igual³. Estudos da prevalência da EM no Brasil, revelam taxas de 15 a 18 pacientes por 100.000 habitantes. Será realizado um estudo transversal por meio da avaliação de pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla provenientes do Ambulatório do Departamento de Neurologia da Universidade Metropolitana de Santos- UNIMES. Os pacientes serão consultados sobre o interesse em participar do referido estudo e orientados quanto aos detalhes deste. Todos preencherão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse termo será assinado pelo paciente e pelo pesquisador responsável e, a partir disso, se iniciará o estudo.

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536

Bairro: Encruzilhada

CEP: 11.045-002

UF: SP

Município: SANTOS

Telefone: (13)3228-3400

Fax: (13)3226-3400

E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS
- UNIMES



Continuação do Parecer: 6.308.049

Metodologia Proposta:

Será realizado um estudo transversal por meio da avaliação de pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla provenientes do Ambulatório do Departamento de Neurologia da Universidade Metropolitana de Santos- UNIMES. Serão consultados sobre o interesse em participar do referido estudo e orientados quanto aos detalhes deste. Todos preencherão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse termo será assinado pelo paciente e pelo pesquisador responsável e, a partir disso, se iniciará o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do estudo será verificar existência da associação entre a fadiga referida e a força dos músculos respiratórios na EM e como objetivos secundários será correlacioná-la à sua forma clínica, tempo de evolução da doença e incapacidade funcional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo apresenta um risco mínimo aos participantes de apresentarem durante a realização da manovacuometria e medida do Pico de Fluxo Expiratório um episódio de vertigem devido discreta hiperventilação que poderá eventualmente acontecer. Porém os participantes estarão constantemente monitorados pelo pesquisador responsável para minimizar a ocorrência deste risco mínimo.

Benefícios:

Há uma carência de estudos que correlacionem o grau de força dos músculos respiratórios com a fadiga na EM. Entretanto, é de fundamental importância considerar esses achados, já que podem impactar positivamente no direcionamento de programas de reabilitação pulmonar cujo foco principal seja o ganho de força respiratória e possível melhora da fadiga referida nestes pacientes. São estes benefícios que almejamos proporcionar aos pacientes do presente estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal por meio da avaliação de pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla provenientes do Ambulatório do Departamento de Neurologia da Universidade Metropolitana de Santos- UNIMES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de apresentação obrigatória foram apresentados e estão de acordo.

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536
Bairro: Encruzilhada CEP: 11.045-002
UF: SP Município: SANTOS
Telefone: (13)3228-3400 Fax: (13)3226-3400 E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

**UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS
- UNIMES**



Continuação do Parecer: 6.308.049

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Foram realizadas todas as adequações necessárias.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2166668.pdf	30/08/2023 09:17:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizadoagostode2023.pdf	30/08/2023 09:09:46	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAatualizadoagostode2023.pdf	30/08/2023 09:09:22	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	memorespostaTCLEeCronograma.pdf	30/08/2023 09:09:11	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	memosemcustojustificativa.pdf	06/07/2023 11:20:14	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Declaração de concordância	cartacondanciaHC.pdf	06/07/2023 11:18:59	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/07/2023 11:18:45	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2023EMDOUTORADONOVOPREPROJETOFABIOLA.pdf	06/07/2023 11:18:32	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinado.pdf	06/07/2023 11:18:18	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536
 Bairro: Encruzilhada CEP: 11.045-002
 UF: SP Município: SANTOS
 Telefone: (13)3228-3400 Fax: (13)3226-3400 E-mail: fernanda.agnelli@unimes.br

UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS
- UNIMES



Continuação do Parecer: 6.308.049

SANTOS, 18 de Setembro de 2023

Assinado por:
Marcela Leticia Leal Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: Av Conselheiro Nébias 536
Bairro: Encruzilhada **CEP:** 11.045-002
UF: SP **Município:** SANTOS
Telefone: (13)3228-3400 **Fax:** (13)3226-3400 **E-mail:** fernanda.agnelli@unimes.br

Anexo C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES
Comitê de Ética em Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em pacientes com Esclerose Múltipla.

Número do CAAE: 71114623.7.0000.5509

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa cujo título é **Associação entre fadiga referida e força muscular respiratória em pacientes com Esclerose Múltipla**. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

O objetivo principal do estudo será verificar a existência da associação entre a fadiga referida e a força dos músculos respiratórios na Esclerose Múltipla e como objetivos secundários será correlacioná-la à sua forma clínica, tempo de evolução da doença e incapacidade funcional.

A justificativa é que a Esclerose Múltipla apresenta como um dos sintomas mais comuns, porém menos compreendidos, a fadiga e esta parece estar relacionada com alterações da musculatura respiratória. A literatura é escassa em relação ao tema e com o presente estudo podemos proporcionar um maior e melhor direcionamento terapêutico sobre a fadiga e a força dos músculos respiratórios, forma clínica da doença e incapacidade funcional.

Procedimentos:

Na sua participação você inicialmente responderá a Escala Modificada do Impacto da Fadiga -MFIS-, composta por 21 afirmações sobre como a fadiga impacta na sua saúde física, cognitivo e psicossocial. Em cada afirmativa haverá somente uma alternativa a ser preenchida e o total da MFIS é dado pela soma dos três domínios acima citados, variando de 0 a 84 pontos. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e acima deste valor, quanto maior o score, maior o grau de fadiga do indivíduo.

Após o preenchimento da MFIS será realizada a avaliação da força da sua musculatura respiratória com a manovacuometria pelo pesquisador responsável da pesquisa. Você estará sentado confortavelmente em uma cadeira e serão solicitadas inspirações e expirações máximas através do bocal do aparelho chamado manovacuômetro. As respirações máximas serão realizadas três vezes, sendo considerado válido o maior valor obtido no teste.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pág. 1/2

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR



Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES
Comitê de Ética em Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (TCLE)

Desconfortos e riscos:

O risco nesta pesquisa poderá ser considerado mínimo, no sentido de você se sentir cansado no momento em que estiver respondendo o questionário ou realizando a avaliação da força muscular respiratória por meio da manovacuometria. Se isso acontecer, você poderá parar e combinar com o pesquisador o retorno. Compreenderemos caso queira deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Benefícios:

A sua participação contribuirá para a construção do conhecimento científico e futuramente impactar positivamente no direcionamento de programas de reabilitação pulmonar cujo foco principal seja o ganho de força muscular respiratória e possível melhora da fadiga referida decorrente da Esclerose Múltipla.

Acompanhamento e assistência:

A qualquer momento, antes, durante ou até o término da pesquisa, nos colocamos a disposição para o esclarecimento de qualquer dúvida sobre a pesquisa.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para fins da pesquisa, e que poderão ser apresentados em eventos de natureza científica e/ou publicados, sem revelar a identidade dos participantes.

Anexo D- Questionário de dados pessoais, clínicos e avaliação respiratória (manovacuometria).

Esclerose Múltipla:

Identificação:

Nome:

Idade:

Prontuário:

Data de nascimento:

Endereço:

sexo: estado civil:

Resumo clínico:

Tempo de diagnóstico:

Forma clínica da EM:

Data do último surto:

EDSS:

Antecedentes pessoais:

Antecedentes familiares:

Peso:

Altura:

IMC:

Médico neurologista responsável:

Fisioterapeuta responsável:

Manovacuometria:

PIMÁX:

PEMÁX:

Spo2:

Data da avaliação: _____

Pesquisador Responsável: _____

Anexo E- Escala Modificada do Impacto da Fadiga – MFIS.



Faculdade de Ciências e Tecnologia – Campus de Presidente Prudente
Centro de Estudos e Atendimento em Fisioterapia e Reabilitação (CEAFIR)

ESCALA MODIFICADA DO IMPACTO DA FADIGA (MFIS)		
NOME:	Sexo:	Prontuário:
	Idade:	Data da Lesão:
Lado Dominante ou parético: (D) (E)		Data da Avaliação:
Diagnóstico:		Avaliador:

Orientações: A Fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sofrem de tempos em tempos. Pessoas que tem Esclerose Múltipla experimentam sensações mais fortes e mais frequentes de fadiga. A lista abaixo apresenta itens que descrevem os efeitos da fadiga. Por favor, leia cada item cuidadosamente, então circule um número que melhor indique qual a frequência destes eventos ocorreram durante as quatro últimas semanas (se você precisar de ajuda para marcar suas respostas, fale com o seu terapeuta). Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

Descrição das questões	Nunca	Raro	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre
	0	1	2	3	4
1. Eu tenho estado menos atento (a)					
2. Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção pôr longos períodos					
3. Eu tenho sido incapaz de pensar claramente					
4. Eu tenho sido desajeitado e descoordenado					
5. Eu tenho estado esquecido					
6. Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas					
7. Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico					
8. Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais					
9. Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa					
10. Eu tenho dificuldades em manter esforço físico pôr longos períodos					
11. Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões					
12. Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar					
13. Meus músculos têm sentido fraqueza					
14. Eu tenho estado fisicamente desconfortável					
15. Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar					
16. Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho					
17. Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico					
18. Meu pensamento tem estado mais lento					
19. Eu tenho tido dificuldades em concentração					
20. Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas					
21. Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou pôr longos períodos					

Considerações: O formato das respostas permite escores de 0 a 4 para cada item. O domínio físico permite escores de 0 a 36, o cognitivo de 0 a 40 e o psicossocial de 0 a 8. O escore total da MFIS é dado pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84 pontos. Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e acima deste valor, quanto maior o escore, maior o grau de fadiga do indivíduo.

FONTE: PAVAN, K., SCHMIDT, K., MARANGONI, B., MENDES, M.F., TILBERY, C.P., LIANZA, S. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. Arq. Neuro-Psiquiatr., vol. 65, p. 669-673, 2007.

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Miranda JS, Felipe LA, Andrade LP. Investigação dos métodos avaliativos utilizados por fisioterapeutas na especificidade da Neurologia funcional. *Fisioter Pesqu.* 2013;20(1):48-52.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378:169-80.
3. Taveira FM, Teixeira BL, Domingues RB. Complicações respiratórias na esclerose múltipla. *Revista Brasileira de Neurologia.* 2011;18(9):12-8.
4. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An overview. *Neurology.* 2002;59(6):1-33.
5. Oliveira EML, Souza NA. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências.* 1998; 6(3):114-8.
6. Araújo FR, Rebouças F, Fragoso YD. Possível associação entre a fadiga física e o grau de força dos músculos respiratórios na esclerose múltipla. *Rev Neurociências.* 2007;15(3):207-10.
7. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):210-20.
8. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and a future direction. *Acta Neurol Scand.* 2016; 200:19- 23.

9. Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P *et al.* Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(6):747-51.
10. Mutluay FK, Demir R, Saip S. Effects of multiple sclerosis on respiratory functions. *Clin Rehabil.* 2005; 19:426-32.
11. Murray TJ. Multiple sclerosis: the history of a disease. *Demos.* 2005;10(2):82-5.
12. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8:647-656.
13. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, *et al.* Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:938-52.
14. Callegaro D, Godbaum M, Moraes L, *et al.* The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Neurol Scand.* 2011; 104:1-6
15. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2005; 23:683-747.
16. Grabber JJ, Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;15(1):1-10.
17. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, *et al.* Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med.* 2007; 204:2899-912.

18. Sundqvist E, Bergström T, Daialhosein H, Nyström M, *et al.* Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(2):165-73.
19. Waid DM, Schreiner T, Vaitaitis G. Defining a New Biomarker for the Autoimmune Component of Multiple Sclerosis: Th40 cells. *J Neuroimmunol.* 2014;15(1):75-85.
20. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
21. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21:9-14.
22. Pavan k, Schmidt K, Marangoni B, *et al.* Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3):669-73.
23. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2015;17(6):268-74.
24. Koseoglu BF, Gokkaya NKO, Ergun U, *et al.* Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114:261-7.
25. Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: A randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(6):446-57.

26. Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci.* 2014;336(1-2):29-35.
27. Sangelaji B, Nabavi SM, Estebarsari F, Banshi MR, Rashidian H, Jamshidi E, *et al.* Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(6):171-3.
28. Hansen D, Wens I, Keytsman C, Eijnde BO, Dendale P. Is long-term exercise intervention effective to improve cardiac autonomic control during exercise in subjects with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(2):223-31.
29. Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2009;20(1):5-12.
30. Fry DK, Pfalzer LA, Chokshi AR, *et al.* Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2007;31(4):162-70.
31. Kurtzke, JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33:1444-52.
32. Souza RB. Presses respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol.* 2002;28(3):155-64.

33. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *Br Med J*. 1989; 298:1068-72.
34. Smeltzer SC; Troiano R; Cook SD *et al*. Respiratory function in multiple Chest. 1992;101(2):479-84.
35. Huang MH, Doyle L, Fry D. Predictors of positives outcomes following resistive inspiratory muscle training in non-ambulators persons with advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J*. 2022; 20(4):12-20.
36. Ray AD, Mahoney MC, Fisher NN. Measures of respiratory function correlate with fatigue in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2015(1):6-10.
37. Elbers RY, Kramer SF, Terwee CB. Self – report fatigue questionares in multiple sclerosis, Parkinson disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*. 2012; 21(6):925-44.
38. Mendes MF, Tilbery CP, Moreira MA. Depressão na esclerose múltipla forma remitente recorrente. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003;61(3):20-6.
39. Berg D, Supprian T, Thomae J. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*. 1996; 46:628-32.
40. Fruehwald S, Saletu B, Baumhacki U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scan*. 2001;(1):104-10.
41. Silva MC, Cavalcanti DBA. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioter Pesqu*. 2019;24(4): 40-48.