

Principais testes utilizados na avaliação de fadiga na esclerose múltipla. Revisão sistemática.

Main tools for fatigue assessment in Multiple Sclerosis.
Systematic review

Helcio Alvarenga Filho¹, Sonia Regina da Silva Carvalho²
Ricardo Marques Dias³ Regina Maria Papais Alvarenga⁴

Resumo

Estudos recentes demonstram a alta prevalência da fadiga na esclerose múltipla (EM) e seu grande impacto sobre a qualidade de vida. No entanto, ainda não há consenso sobre as diferentes dimensões da fadiga na EM. É apresentada neste trabalho uma revisão sistemática da literatura de estudos publicados entre 1988 e 2010 utilizando uma combinação das palavras-chaves: multiple sclerosis, fatigue e scales com o objetivo de descrever os instrumentos utilizados para avaliar fadiga em pacientes com EM e discutir sua aplicabilidade. Foram selecionados 12 estudos que descreveram tanto escalas subjetivas quanto instrumentos para análise objetiva. Entre as escalas subjetivas, os auto-questionários que analisam o sintoma de forma unidimensional (escala de severidade de fadiga) ou multidimensional, incluindo itens sobre seu impacto nos domínios psíquico, físico, e psicossocial (escala modificada de impacto da fadiga), foram as mais amplamente difundidas. Os instrumentos de testagem objetiva foram desenvolvidos mais recentemente e demonstraram que a fadiga motora e mental ocorre com maior frequência em pacientes com EM do que em controles e não se correlaciona com depressão, incapacidade ou tempo de doença.

Palavras-chave: esclerose múltipla, fadiga, escalas

Abstract

Recent studies show a high prevalence of fatigue on multiple sclerosis (MS) and its enormous impact on daily life. Thus, there is no agreement on the multiple dimensions of MS fatigue. On this work, we present a systematic review of published literature between 1988 and 2010, using keywords combination: multiple sclerosis, fatigue and scales, in order to describe the tools to analyze fatigue on MS patients and discuss its applicability. Twelve studies were selected that described subjective scales, as well as tools for objective analysis. Among subjective scales, auto-questionnaires which analyze the symptom in a one-dimensional manner (fatigue severity scale) or multi-dimensional (modified fatigue impact scale), including items about the impact on psychic, physical and psycho-social domains were the most widely used. Objective testing instruments were developed more recently and showed that motor and mental fatigue occur more frequently on patients with MS than on controls and are not related to depression, incapacity or length of illness.

Keywords: multiple sclerosis, fatigue, scales

⁽¹⁾ Educação Física, Mestrando do Programa de Pós- Graduação em Neurologia, UNIRIO

⁽²⁾ Pneumologista, Mestrado em Pneumologia, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Neurologia, UNIRIO

⁽³⁾ Pneumologista, Doutor em Pneumologia, Prof. Titular Pneumologia, UNIRIO

⁽⁴⁾ Neurologista, Doutora em Neurologia, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Neurologia, UNIRIO

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória que afeta a bainha de mielina do sistema nervoso central, caracterizada por disseminação no tempo e no espaço. As lesões atingem partes separadas do encéfalo e da medula espinhal e seu curso freqüentemente caracteriza-se por surtos e remissões¹. Trata-se da mais freqüente doença desmielinizante inflamatória idiopática central acometendo preferencialmente mulheres jovens e de etnia caucasiana. Apresenta distribuição geográfica peculiar, com altos índices de prevalência em regiões do hemisfério norte e baixos índices nos trópicos, incluindo grande parte do Brasil².

As principais características clínicas da EM foram descritas na segunda metade do século XIX e confirmadas em estudos epidemiológicos realizados em diferentes populações no século XX. Na maioria dos casos ocorrem episódios agudos ou subagudos denominados de surtos, em geral reversíveis, porém, recorrentes. A doença manifesta-se por alterações neurológicas nos sistemas motor, sensitivo, cerebelar, de tronco cerebral, esfinteriano, visual e mental, descritas na escala dos sistemas funcionais de Kurtzke³, a mais utilizada na avaliação de pacientes com EM. Sintomas subjetivos rotulados de “fantasmas” como parestesias, ansiedade, depressão, dor e especialmente fadiga, embora freqüentes, não fazem parte desta escala. Outra característica da EM também de difícil comprovação objetiva é a sensibilidade ao calor, que ocasiona, com mudanças de clima ou durante episódios de febre, agravamento temporário das alterações neurológicas objetivas pré-existentes, e também da fadiga⁴.

Estudos recentes demonstram a alta prevalência da fadiga na EM e seu grande impacto sobre a qualidade de vida pela aplicação de auto-questionários com escalas padronizadas. Estudo sobre características da fadiga realizado nos Estados Unidos em 9.205 pacientes por questionário postal, demonstrou que 74% deles apresentavam queixa de fadiga severa analisada pelas respostas ao FSS⁵. No Rio de Janeiro, a freqüência de fadiga na EM analisada também pela escala do FSS foi estimada em 66,7 % em pacientes com a forma remitente-recorrente e em 80 % na forma progressiva primária⁶.

A síndrome de fadiga crônica na EM, foi definida por Kasatkin e Spirin (2007)⁷ como uma diminuição do nível de energia física e ou mental. Pode ocorrer

sob a forma de astenia (fadiga ao repouso), fatigabilidade patológica (fadiga durante a atividade física) ou surgir subitamente em associação a outras manifestações neurológicas caracterizando um surto agudo da doença.

A fadiga pode ocorrer em situações fisiológicas como resposta ao exercício. Nesta situação é definida como cansaço físico e ou mental resultante de um esforço que inabilita a continuidade do exercício na mesma intensidade, levando a uma piora na performance⁸. A fadiga é também um sintoma freqüente em diferentes tipos de doenças. O grupo de trabalho da Associação Européia de Cuidados Paliativos que cuida e investiga pacientes crônicos com AIDS, câncer, doença pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca e esclerose múltipla⁹, define fadiga por uma sensação subjetiva de cansaço.

Kos et al., (2008)⁴, numa extensa revisão relaciona os sintomas de fadiga na EM a mecanismos primários como disfunção do eixo neuro-imuno-endócrino e alterações na ativação do córtex cerebral e secundários como distúrbios no sono, redução da atividade, depressão, alterações psicológicas, dor e uso de medicações.

Na busca por uma definição médica de fadiga na EM, Mills e Young (2008)¹⁰ de Liverpool (UK) entrevistaram 40 pacientes sobre a experiência vivenciada da fadiga e possíveis fatores associados. Com estas informações desenvolveram um questionário, respondido posteriormente por outros 635 pacientes. Concluíram que fadiga na EM pode ser definida como uma disfunção motora ou mental reversível, com redução da motivação e desejo de repousar, surgindo espontaneamente ou após atividade física e ou mental, relacionada à temperatura, infecção aguda ou ingestão alimentar, ocorrendo em qualquer hora geralmente à tarde, podendo ser aliviada por descanso ou sono durante o dia.

Para a avaliação da fadiga estão disponíveis testes subjetivos e objetivos. O objetivo deste trabalho será de realizar revisão sistemática da literatura indexada, e descrever os principais instrumentos utilizados para avaliação de fadiga em pacientes com esclerose múltipla, discutindo sua aplicabilidade.

Metodologia

Foi realizada uma busca eletrônica pela WEB no site da “National Center for Biotechnology Information” (www.pubmed.com) que inclui mais de 18 milhões de citações de artigos biomédicos do índice

Tabela 1. Artigos que utilizaram métodos para análise subjetiva da fadiga na EM.

| Autores, ano | Nº de pacientes e controles | Objetivo | Escala e instrumentos |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Krupp et al., 1989 ¹¹ | 25 pacientes com EM (EDSS 3.0 a 6.50) 29 com LES e 20 controles saudáveis | Apresentar escala para fadiga na EM e testar sua consistência interna e validade da FSS pela comparação em 3 grupos distintos | FSS- Escala de severidade de fadiga composta de 9 itens |
| Fisk et al., 1994 ¹³ | 85 pacientes com EM e 20 pacientes com HAS | Apresentar escala para fadiga na EM (FIS) que analisa o impacto do sintoma na vida diária, no estado mental e na saúde geral. | FIS - Escala do Impacto da fadiga com 40 itens sendo consideradas três dimensões física, social e psíquica |
| Sharrack et al., 1999 ¹⁴ | | Apresentar uma nova escala de incapacidade - GNDS para avaliar 12 categorias de alterações da EM, incluindo a fadiga | GNDS- Escala de incapacidade neurológica de Guy, com 12 categorias Subescala da fadiga |
| Iriarte et al., 1999 ¹⁵ | 155 pacientes com EM | Apresentar uma nova escala- FDS, para avaliar a severidade e a qualidade da fadiga na EM | -FDS- Escala descritiva de fadiga - FSS |
| Kos et al., 2006 ¹⁶ | 62 pacientes com EM e 24 controles sadios | Apresentar um rápido instrumento para avaliar o impacto da fadiga na EM, e analisar a reprodutibilidade e validade destas escalas | VAS, escalas analógicas visuais com três testes para avaliar o impacto da fadiga na vida diária, cuidados pessoais e ocupação. -MFIS escala modificada do impacto da fadiga - FSS, - GNDS |
| Mills et al., 2010 ¹² | Entrevista inicial com 40 pacientes com EM Aplicação da escala a 635 pacientes com EM | Examinar a confiabilidade e validade de uma nova escala para pesquisa auto-relatado da fadiga na EM - NFIS –MS, | - NFI-MS- Índice neurológico de fadiga, Composto de questionário com 10 itens, identificando componente físico e cognitivo. |

FSS – Escala de severidade de fadiga, MFIS-BR- escala modificada de impacto da fadiga versão Brasil

Tabela 2. Artigos que utilizaram métodos para análise objetiva da fadiga na EM.

| Autores, ano | Nº de pacientes e controles | Objetivo | Escalas e instrumentos |
|------------------------------------|--|---|--|
| Schwid et al., 1999 ¹⁷ | 20 pacientes com EM e grupo controle sadio pareado | Testar a confiabilidade de medidas de força e fadiga e examinar a associação de fadiga motora e força | A fadiga motora, foi testada por três avaliações contração muscular sustentada, contrações repetitivas máximas e marcha por 500 metros |
| Chetta et al., 2004 ¹⁸ | 11 pacientes com EM e 10 controles sadios | Testar a percepção do impacto da fadiga na função física, cognitiva e psicossocial | -6MW-Six minute Walk test -MFIS |
| Savci et al., 2005 ¹⁹ | 30 pacientes com EM e 30 controles sadios | Comparar a distância percorrida no 6MWT | 6MW-Six Minute Walk test -FSS |
| Pavan et al., 2006 ²⁰ | 92 pacientes com EM | Avaliar a fatigabilidade motora na EM pela aplicação de exercícios isotônicos isométricos | -Teste do Dinamômetro manual - FSS |
| Goldman et al., 2007 ²¹ | 40 pacientes com EM e 20 controles sadios | Aplicação do 6MW visando avaliar a confiabilidade, efeitos práticos e fatigabilidade na EM | - 6MW-Six Minute Test -MFIS |
| Greim et al., 2007 ²² | 79 pacientes com EM e 51 controles sadios | Apresentar um sistema multidimensional para avaliação da fadiga física e mental | - (TAP) Teste de vigilância computadorizado para fadiga mental Teste do dinamômetro manual para medir fadiga física -MFIS |

FSS – Escala de severidade de fadiga, MFIS- escala modificada de impacto da fadiga.

medicus e outras bases de dados, entre 1988, ano da publicação da primeira escala criada para avaliar fadiga na EM, e 2010 com as palavras chaves “MULTIPLE SCLEROSIS and FATIGUE” e “MULTIPLE SCLEROSIS, FATIGUE and SCALES”. No sistema de busca avançada, foram selecionados artigos de acordo com os seguintes critérios de inclusão, estudos em humanos, adultos, artigos escritos em português, inglês, francês e espanhol. Foram excluídos editoriais, cartas, guidelines e revisões. Outra fonte de informação foram listas de referência de artigos recuperados. Não foram encontradas referências adicionais nas bases SCIELO, LILACS e COCHRANE.

Resultados

Foram selecionados 12 artigos entre 68 publicados nos últimos vinte anos que descreveram tipos diferentes de instrumentos voltados à avaliação da fadiga na esclerose múltipla. Destes, seis artigos apresentavam escalas subjetivas¹¹⁻¹⁶ (tabela 1) e seis artigos com instrumentos para análise objetiva¹⁷⁻²² (tabela 2).

Os seguintes testes foram identificados: escala de severidade de fadiga (fatigue severity scale – FSS)¹¹, escala de impacto da fadiga (fatigue impact scale – FIS)¹³, escala modificada de impacto da fadiga (modified fatigue impact scale – MFIS-BR)¹², escala descritiva da fadiga (Fatigue descriptive scale- FDS)¹⁵, escala visual analógica (visual analogue scale)¹⁶, teste da caminhada dos seis minutos^{18,19,21}, Escala de Incapacidade Neurológica de Guy (Guy’s Neurological Disability Scale – GNDS)¹⁴, dinamômetro manual^{17,20}, teste da força máxima isométrica com aplicação de protocolo com três tipos de exercício: contração máxima ao esforço repetitivo, marcha de 500 metros, e contração muscular sustentada máxima¹⁷, e teste de vigilância (vigilance test- TAP)²².

A Escala de Severidade de Fadiga (FSS) foi proposta por Krupp et al. em 1989¹¹. Trata-se de um questionário com nove afirmações onde o paciente escolhe um número de 1 a 7 que melhor descreva o grau de concordância com cada afirmação. O número 1 (um) significa que discorda completamente, o número 7 (sete) que concorda integralmente, sendo o número 4 (quatro) indicativo de que o paciente não concorda nem discorda da afirmativa. O número total de pontos poderá variar de 9 a 63, sendo estabelecido que valores iguais ou maiores do que 28 são indicativos da presença de fadiga.

A Escala modificada de Impacto da Fadiga brasileira (MFIS-BR)²³ é uma versão da escala reduzida de impacto da fadiga (M-FIS)¹³ validada para a língua

portuguesa. O questionário da escala modificada (M-FIS) proposta por Fisk e colaboradores 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 terá 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. 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 é dado pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84, onde valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e valores acima a presença de fadiga.

A Escala descritiva da fadiga (FDS)¹⁵ analisa num teste de cinco itens gravidade, frequência e qualidade da fadiga e a influência do calor, necessitando ser aplicada numa entrevista para que o paciente possa expressar livremente suas queixas sobre fadiga.

A Escala Visual Analógica (VAS)¹⁶ descreve de forma global a fadiga. Três perguntas referentes ao impacto da fadiga sobre a vida diária, cuidados pessoais e ocupação são feitas ao paciente que indica a situação em que se encontra marcando a resposta numa linha milimetrada em papel, de 0 (zero) a 100mm, onde 0 significa não interferência da fadiga e 100 muita interferência.

A fadiga é também analisada pela escala de Incapacidade Neurológica de Guy (GNDS)¹⁴, questionário que abrange 12 categorias, sendo uma delas relacionada à fadiga. Para cada pergunta existe a possibilidade de resposta com escores que variam de 0 (zero) a 5.

Mills e Young (2008)¹⁰ a partir dos resultados do estudo sobre definição de fadiga na EM, construíram uma nova escala (NFI-MS) para avaliação do sintoma nesta enfermidade. O índice neurológico de fadiga (The Neurological Fatigue Index) de Mills e colaboradores (2010)¹² baseia-se em respostas auto relatadas de 10 perguntas, que identificam dois componentes da fadiga na EM: o componente físico e o cognitivo.

Para avaliação da fatigabilidade ao esforço, tem sido utilizado o dinamômetro manual^{17,20} e o teste da força máxima isométrica¹⁷ que consta de três tipos de testes: contração máxima ao esforço repetitivo, marcha de 500 metros e contração muscular sustentada máxima.

O Teste da caminhada por seis minutos (TC6M)^{18,19,21} foi aplicado a pacientes com fadiga. Trata-se de exame de curta duração que avalia fadiga relacionada a função física pela mensuração da distância total percorrida pelo paciente no período de seis minutos.

O Teste de viglância (TAP)²² foi utilizado para medir objetivamente a fadiga mental. Durante trinta minutos sons com diferentes tonalidades são emitidos de forma monótona por um computador com o objetivo de verificar a habilidade do paciente de sustentar e focalizar a atenção.

Discussão

A fadiga na EM foi relacionada inicialmente ao comprometimento motor que ocorre na quase totalidade dos pacientes, especialmente na fase de progressão secundária da doença¹. Somente nas últimas duas décadas a fadiga passou a ser objeto de estudo sistematizado em pacientes com EM. O desenvolvimento, utilização e difusão de escalas padronizadas especialmente criadas para avaliar o sintoma fadiga na esclerose múltipla demonstraram a alta prevalência deste sintoma e o grande impacto sobre atividades da vida diária e qualidade de vida.

Dos trabalhos incluídos, seis¹¹⁻¹⁶ apresentaram instrumentos de pesquisa subjetivos com a característica comum de serem questionários auto aplicáveis, e vantagens de execução fácil, relativamente rápida, com baixo custo, e a possibilidade de serem aplicados no momento da entrevista ou serem enviados por diferentes meios de comunicação permitindo assim o estudo de grandes populações de pacientes e controles.

Algumas, no entanto, são unidimensionais enquanto outras são multidimensionais. A escala de severidade da fadiga FSS (1989)¹¹, por exemplo, somente diferencia por um único escore pacientes com fadiga daqueles sem fadiga, com limitada utilidade na avaliação da forma pela qual o sintoma está afetando a vida dos pacientes. Ao contrário a escala de impacto da fadiga (FIS) elaborada por Fisk et al., (1994)¹³ testa a percepção do impacto da fadiga no funcionamento cognitivo, na função física e na atuação psicossocial. A escala de incapacidade de Guy's (1999)¹⁴ busca outra finalidade, que é a inclusão da pesquisa da fadiga na avaliação sistemática da incapacidade na EM; a sub escala da fadiga é uma das 12 categorias de disfunção analisadas. A maior diferença clínica entre a fadiga da EM e a relacionada a outras doenças crônicas é a sensibilidade ao calor⁴. A escala descritiva da fadiga (FDS)¹⁵ valoriza este fato e entre cinco itens, a influência do calor pela pesquisa do fenômeno de Uhtoff, que se caracteriza pelo aparecimento de manifestações neurológicas durante a exposição do paciente ao calor. A escala analógica VAS¹⁶, por sua vez, busca um acesso mais

rápido a informações sobre o impacto da fadiga nas atividades diárias, cuidados pessoais e trabalho. A aplicabilidade, validade e acurácia da escala VAS foi comparada no estudo original com as escalas FSS, MFIS e GUY. A fraca correlação com as sub-escalas do MFIS demonstraram que o VAS está mais capacitada a detectar a influência da fadiga no desempenho física do que na cognitiva e psicossocial. Todas estas escalas subjetivas, possuem semelhante confiabilidade e validade⁴.

Não há ainda na atualidade consenso sobre as diferentes dimensões da fadiga na EM. O sintoma é descrito na literatura por diferentes termos “fadiga generalizada”, “sonolência”, “falta de energia”, “falta de motivação”, “sensação de agravamento dos sintomas”, “fadiga cognitiva”, “fadiga física”, “fadiga motora”, “fatigabilidade”, “astenia”, ou “fadiga ao repouso”, e “cansaço” que sugerem o envolvimento do sistema muscular, do cérebro, do sono e do comportamento⁴.

A fadiga motora é definida como a perda da capacidade máxima de gerar força durante o exercício na EM. Foram encontrados cinco artigos com estudos utilizando testes que analisaram a fadiga motora de forma objetiva apresentados na Tabela 2. O primeiro estudo (1999)¹⁷ testou fraqueza e fadiga motora, num grupo de pacientes com EM que apresentavam leve ou moderada incapacidade e num grupo de controles sadios.

Pacientes com EM experimentaram mais fadiga motora do que controles nos testes da contração máxima ao esforço repetitivo e contração muscular sustentada máxima. O teste de caminhada por 500 metros demonstrou também que pacientes com EM são mais lentos do que controles sãos. No entanto, o grau da fadiga não foi associado ao grau da fraqueza muscular em músculos individuais, sugerindo os autores ser a fadiga motora distinta da fraqueza. Os resultados deste estudo inicial serviram de base para estudos recentes^{18,21} que utilizaram o teste da caminhada por seis minutos (6MW) como instrumento para analisar a fadiga objetiva na EM. O 6MW foi desenvolvido na década de 70 para avaliar fadiga em pacientes com doenças pulmonares e cardíacas. Trata-se de um método simples onde é mensurada a distância percorrida no tempo proposto. Os resultados da aplicação do 6MW em pacientes com EM apresentando diferentes índices de incapacidade demonstrou fraca correlação entre fadiga subjetiva, analisada pela escala física do MFIS e fadiga motora, demonstrada pelo teste da caminhada. Somente um instrumento objetivo para avaliação

objetiva da fadiga mental foi incluído²². Um estudo realizado em 2007 aplicou o teste da vigilância mental em pacientes com EM e controles sadios, demonstrando na EM uma redução significativa da concentração levando a omissões e erros no reconhecimento de sons monótonos emitidos por um programa de computador com sistema de áudio.

Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra que estão disponíveis na literatura indexada doze estudos publicados a partir de 1989 apresentando instrumentos e escalas padronizadas para testar fadiga na EM de forma subjetiva e objetiva. As escalas mais amplamente difundidas, são auto questionários que analisam o sintoma de forma unidimensional (FSS) ou multidimensional incluindo itens sobre o impacto da fadiga no domínio físico, no psíquico e no psicossocial (MFIS), Ambas as escalas, já validadas para a língua portuguesa, foram especialmente desenvolvidas e aplicadas em pacientes com EM e grupos controles, demonstrando a alta frequência do sintoma na EM. Estes dados foram amplamente confirmados posteriormente, sendo na atualidade a fadiga, incluída entre as manifestações clínicas mais frequentes e incapacitantes da enfermidade. Estudos recentes com instrumentos de testagem objetiva demonstram que a fadiga motora e mental ocorre com maior frequência na EM do que em controles e não se correlaciona com depressão, incapacidade ou tempo de doença. Diferentes expressões clínicas da fadiga são atribuídas a mecanismos distintos diretamente relacionados com a fisiopatologia da doença ou a influência do ambiente e medicações.

Referências

1. Poser M. The encyclopedia of visual medicine series. In: An Atlas of Multiple Sclerosis. 1998.
2. Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Unusual presentations and variants of central nervous system idiopathic demyelinating disease. In: Raine CS, McFarland HF, Hohlfeld R. Multiple sclerosis. A comprehensive text. Saunders: Elsevier, 2008, p. 24-42.
3. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status score (EDSS). *Neurology* 1983, 33:1444-1452.
4. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe B, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehab Neural Rep.* 2008, 22: 91-100.
5. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6:100.
6. Nogueira LC, Nóbrega FR, Lopes KN, Thuler LCS, Papais-Alvarenga RM. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2009, 67:
7. Kasatkin. DS, Spirin NN. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol.* 2007, 37:215-219.
8. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007, 86:S29-46.
9. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Loge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P, Research Steering Committee of European Association for Palliative Care (EAPC). Fatigue in palliative care patients—an EAPC approach. *Palliat Med.* 2008, 22:13-32.
10. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008, 101: 49-60.
11. Krupp LB, Larocca NC, Muir-Nash J. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989, 46:1121-1123.
12. Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS). *Health Qual Life Outcomes.* 2010, 12: 8:22.
13. Fisk JD PA, Ritvo PG, Archibald CJ. The impact of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sciences* 1994, 21: 9-14.
14. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999, 5: 223-233.
15. Iriarte J, Katzamas G, de Castro P. The fatigue descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999, 5: 10-16.
16. Kos D, Nagels G, D'hooghe B, Duportail M, Kerckhofs E.A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2006, 6:27.
17. Schwid SR, Thornton CA, Pandya MS, Manzur BS, Sanjak M, Petrie MD, McDermatt MP, Goodman AD. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 1999, 53: 743-750.
18. Chetta A, Rampello A, Marangio E, Merlini S, Dazzi F, Aiello M, Ferraro F, Foresi A, Franceschini M, Olivieri D. Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. *Respir Med.* 2004, 98: 522-529.
19. Savci S, Inal-Ince D, Arıkan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, Karabudak R. Six-minutes walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2005, 27: 1365-1371.
20. Pavan K, Schimidt K, Ariça TA, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Avaliação da fatigabilidade em pacientes com esclerose múltipla através do dinamômetro manual. *Arq Neuropsiqu.* 2006.
21. Goldman M, Ann Marrie R, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler.* 2007, 14:383-390.
22. Greim B, Benecke R, Zettl UK. Qualitative and Quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol.* 2007, 254: S58-64.
23. Pavan K, Schimidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007, 65: 669-673.