

# Aspectos Respiratórios e a Fadiga em Pacientes com Esclerose Múltipla na Forma Remitente Recorrente

*Respiratory Aspects and Fatigue in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients*

*Ketty Barbosa da Costa<sup>1</sup>, Celiana Figueiredo Viana<sup>2</sup>, Ana Lúcia de Magalhães Leal Chiappetta<sup>3</sup>, Adriana Leico Oda<sup>4</sup>, Acary Souza Oliveira<sup>5</sup>*

## RESUMO

**Objetivo.** avaliar a fadiga, a Capacidade Vital Forçada (CVF) e as pressões respiratórias estáticas máximas dos pacientes com Esclerose Múltipla (EM) e verificar a existência de uma relação entre esses parâmetros e a queixa de fadiga. **Método.** foram avaliados 20 pacientes da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla de ambos os sexos, com EM na forma remitente recorrente, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) até 6,0, não fumantes, sem diagnóstico de doença respiratória e sem história de surto nos últimos 30 dias. Foi realizada avaliação respiratória e aplicada a escala de gravidade de fadiga (EGF) **Resultados.** não houve correlação da ESF com os parâmetros respiratórios, EDSS, idade e tempo de diagnóstico. Os parâmetros respiratórios estavam abaixo do previsto. As pressões estáticas máximas se correlacionaram com o EDSS e com a idade. **Conclusão.** a fadiga foi observada na maioria dos casos, predominando na forma severa. As alterações dos parâmetros respiratórios não apresentaram influência sobre a queixa de fadiga. O aumento da idade e do EDSS influenciam de forma negativa as pressões estáticas máximas.

**Unitermos.** Fadiga, Esclerose Múltipla, Testes Respiratórios.

**Citação.** Costa KB, Viana CF, Chiappetta ALML, Oda AL, Oliveira AS. Aspectos Respiratórios e a Fadiga em Pacientes com Esclerose Múltipla na Forma Remitente Recorrente.

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the fatigue, Forced Vital Capacity (CVF) and maximum static respiratory pressures in people with Multiple Sclerosis (MS) and verify the correlation between this parameters and the fatigue's complaint. **Method.** we studied 20 patients of the Brazilian Association of Multiple Sclerosis of both genre, with relapsing remitting multiple sclerosis, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) score up to 6, non smokers, without respiratory diseases and no occurrence of relapse in last 30 days. It was applied the respiratory tests and fatigue severity scale (FSS). **Results.** there was no relationship between fatigue and respiratory parameters and they were below forecast. The maximum statistic pressure was correlated with the EDSS and age. **Conclusion.** the severe fatigue form was observed in the most cases and it was not influenced by the changes of respiratory parameters. The age and the neurological score influenced negatively the maximum static pressures.

**Keywords.** Fatigue, Multiple Sclerosis, Respiratory Tests.

**Citation.** Costa KB, Viana CF, Chiappetta ALML, Oda AL, Oliveira AS. Respiratory Aspects and Fatigue in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients.

**Trabalho realizado no setor de investigação de doenças neuromusculares do Hospital São Paulo na disciplina de neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.**

1. Fisioterapeuta, especialista em reabilitação neurológica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.
2. Fisioterapeuta, mestre em ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.
3. Fonoaudióloga, doutora em ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.
4. Fonoaudióloga, mestra em neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.
5. Neurologista, responsável pelo setor de investigação em doenças neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.

## Endereço para correspondência:

Ketty Barbosa da Costa  
Rua Adriano Racine, 128 apt. 132 –G  
CEP 04195-4010, São Paulo-SP, Brasil.  
Tel.: (11) 2264-9140  
E-mail: kettybc@hotmail.com

Original

Recebido em: 04/11/11

Aceito em: 23/01/13

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central, de provável etiologia autoimune, com início na idade adulta e de prognóstico variável, afetando mais frequentemente a raça branca e o sexo feminino<sup>1</sup>.

Sua prevalência varia de acordo com o continente estudado, sendo mais comum em países de clima temperado/frio. Na América do Sul, sua taxa de prevalência é mais baixa do que em países desenvolvidos, variando de 1,48 a 17 por 100.000 habitantes. A razão para essa observação é desconhecida, alguns pesquisadores sugerem que certos fatores ambientais podem proteger essa população<sup>2</sup>.

A sintomatologia apresenta aspectos variados em função da localização das lesões, sendo a fadiga um dos mais frequentes e incapacitantes sintomas na EM, atingindo cerca de 75-90% dos pacientes com alto impacto na qualidade de vida, afetando aspectos sociais, profissionais e as atividades cotidianas<sup>3-5</sup>.

A fadiga na EM pode ser definida de várias maneiras e seu fator patogênico ainda é muito discutido. Pode estar diretamente relacionada com os mecanismos da doença (primária) ou pode ser secundária a consequências dela<sup>6</sup>.

Alguns estudos sugerem que tanto a fraqueza da musculatura respiratória quanto a disfunção respiratória tem um papel na queixa de fadiga dos pacientes com EM<sup>7,8</sup>. No entanto, ainda são poucos os dados disponíveis.

Dada a relevância do sintoma e seu impacto na qualidade de vida, o interesse em esclarecer essa relação pode contribuir para melhorar a gestão da fadiga.

Os objetivos desta pesquisa foram avaliar a fadiga, a capacidade vital forçada e as pressões respiratórias estáticas máximas dos pacientes com EM e verificar a existência de uma relação entre os parâmetros respiratórios e a queixa de fadiga.

## MÉTODO

Estudo descritivo observacional transversal, realizado no setor de investigação de doenças neuromusculares do Hospital São Paulo na disciplina de neurologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em

pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, com protocolo número 0021/10.

## Casuística

Foram avaliados 20 pacientes da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM), de acordo com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de esclerose múltipla na forma clínica remitente recorrente de acordo com os critérios McDonald<sup>9</sup>; EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) até 6,0 de acordo com a escala Kurtzke<sup>10</sup>; força de orbicular dos lábios suficiente para sustentação do bucal durante a avaliação respiratória. Os critérios de exclusão foram: tabagismo atual ou pregresso; dificuldade em compreender as instruções para a realização dos testes; doença respiratória associada; história de surto nos últimos 30 dias.

Os pacientes foram selecionados após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecimento para participação do estudo, demonstrando entendimento de seus riscos e benefícios.

## Procedimento

Na avaliação respiratória foram aferidas as medidas de Capacidade Vital Forçada (CVF) e das pressões respiratórias estáticas máximas: pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>). Os testes foram realizados com os indivíduos na posição sentada, com o nariz ocluído por um clipe nasal e orientados pelo examinador a evitar qualquer tipo de vazamento. A avaliação foi dividida em 2 dias, com objetivo de evitar a fadiga; no primeiro dia foram realizadas as avaliações da PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub> e aplicada a escala de fadiga, no segundo dia foi avaliada a CVF.

A CVF foi realizada com ventilômetro de marca *Ferraris Cardiorespiratory*, de *Wright/Haloscale respirometer*; foi solicitada uma inspiração máxima seguida de uma expiração com esforço máximo. O procedimento foi realizado cinco vezes e foi selecionada a maior medida das cinco tentativas.

Para a medida das pressões respiratórias estáticas máximas foi utilizado o teste de manovacuometria por meio do manovacuômetro modelo M120, com intervalos de 4 cmH<sub>2</sub>O e variação de +/- 120 cmH<sub>2</sub>O, com a extremidade distal aberta (2 mm).

A PImáx foi medida a partir do volume residual e a PEmáx, a partir da capacidade pulmonar total; foram realizadas cinco manobras, dentre as quais foram obtidas cinco manobras sem vazamento e com duração de pelo menos 2 segundos; foi anotada a pressão mais elevada alcançada após o primeiro segundo e foram consideradas manobras aceitáveis quando pelo menos em duas manobras os valores não diferiam entre si por mais de 10% do valor mais elevado. Caso o valor mais alto surgisse na última manobra o teste teria prosseguimento até se obter um valor menos elevado, com isso o número de manobras poderia passar de cinco<sup>11</sup>.

Antes da realização do teste, os indivíduos foram treinados e orientados pela fisioterapeuta quanto aos procedimentos do exame.

Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador.

A avaliação da fadiga foi realizada por meio da Escala de Gravidade de Fadiga (EGF), composta de 9 perguntas às quais o paciente dá uma nota de 0 a 7. Com escores que variam de 9 a 63, valores superiores ou iguais a 28 são indicativos da presença de fadiga<sup>12</sup>. Para graduar a intensidade da fadiga, consideramos os escores de 28 a 39 como fadiga leve, de 40 a 51 como fadiga moderada e de 52 a 63 como fadiga grave<sup>3</sup>.

## Análise Estatística

Para análise do grau de relação entre a fadiga e os parâmetros respiratórios, e para medir o grau de relação entre as pressões estáticas máximas, CVF, idade, tempo de diagnóstico e EDSS, utilizamos a correlação de Spearman e para validar as correlações fizemos uso do teste de correlação.

Para comparar os resultados de PImáx, PEmáx e CVF com o valor previsto para indivíduos saudáveis, utilizamos o teste Z.

O nível de significância adotado foi de 0,05. Foram utilizados os softwares SPSS V16, Minitab 15 e Excel Office 2007.

## RESULTADOS

Foram avaliados 20 pacientes; destes, 80% eram mulheres e 20% homens. A média de idade foi  $45,60 \pm 4,96$  anos, tempo de diagnóstico  $79,35 \pm 28,10$  meses. O EDSS médio foi  $2,98 \pm 0,81$ . As médias da PImáx e PEmáx foram de  $-58,5 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 13,4$  e  $69,9 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 15,8$ , respectivamente. Em relação aos valores de referência para PImáx e PEmáx a média do percentual previsto foi de  $60,5 \pm 11,8$  e  $70,7 \pm 12,1$  respectivamente<sup>13</sup>. A CVF média foi de  $3.045 \text{ ml} \pm 270$  e o percentual do previsto foi de  $69,14 \pm 6,80$  (Tabela 1).

Tabela 1  
Distribuição dos valores observados nos pacientes estudados

Descritiva	Média	Mediana	DP	CV	Q1	Q3	Min	Max	N	IC
EGF	45,35	52	15,95	35%	38	58	11	62	20	6,99
Idade	45,6	45	11,32	25%	38	55	26	64	20	4,96
EDSS	2,98	3	1,85	62%	2	4	0	6	20	0,81
TD (meses)	79,35	66	64,12	81%	32	135	4	204	20	28,1
Altura	1,62	1,61	0,08	5%	1,57	1,66	1,48	1,78	20	0,03
Peso	68,43	69	10,03	15%	60	74	54	90	20	4,4
SatO <sub>2</sub>	96,95	97	1,39	1%	96	98	94	99	20	0,61
PImáx cmH <sub>2</sub> O	58,5	40	30,5	52%	40	80	20	120	20	13,4
PImáx %prev.	60,5	49,8	27	45%	41,3	86,9	22,5	98,6	20	11,8
PEmáx cmH <sub>2</sub> O	69,6	60	36,1	52%	45	90	20	140	20	15,8
PEmáx %prev.	70,7	70,1	27,6	39%	49	91,6	22,8	120,5	20	12,1
CVF -ml	3045	3000	616	20%	2575	3525	2200	4600	20	270
CVF -%prev.	69,14	66	15,53	22%	58	78	45	106	20	6,8

EGF: Escala de Gravidade de Fadiga; EDSS: Expanded Disability Status Scale; TD: tempo de diagnóstico; SatO<sub>2</sub>: saturação parcial de oxigênio no sangue arterial; PImáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; CVF: Capacidade Vital Forçada; %prev.: porcentagem do previsto; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; Q1: 1º quartil; Q3: 3º quartil; IC: intervalo de confiança.

Segundo avaliação pela ESF, 85% (17) dos pacientes apresentou fadiga, 64,7 % (11) fadiga grave, 17,6 % (3) moderada e 17,6 % (3) leve.

Não houve correlação entre ESF e PImáx, PEmáx, CVF, EDSS, idade, tempo de diagnóstico, altura, peso e saturação parcial de oxigênio no sangue (Tabela 2, Figuras 1 e 2).

PImáx e PEmáx se correlacionaram de forma negativa com o EDSS e a idade, mas não apresentaram relação com o tempo de diagnóstico da doença. PEmáx e CVF apresentaram correlação positiva. PImáx, PEmáx e CVF estavam abaixo do valor previsto para população normal (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

A fadiga é relatada como um dos sintomas mais comuns e persistentes das pessoas com EM e muitas vezes é o sintoma de maior impacto na saúde e sobre a qualidade de vida desses pacientes<sup>6</sup>. A maioria das pessoas com EM vai experimentar fadiga em algum momento durante o curso de sua doença<sup>14</sup>.

A alta prevalência de fadiga apresentada na população avaliada confirma dados anteriores da literatura<sup>3,4</sup>. A queixa de fadiga estava presente em 85% dos indivíduos, 64,7% na forma grave, não sendo correlacionada com idade, grau de acometimento neurológico e tempo de diagnóstico<sup>3,15-17</sup>.

Alguns estudos demonstram haver influência do grau de acometimento neurológico e que a progressão da doença aumenta a gravidade da fadiga. Pacientes nas formas mais graves da EM e com grau elevado de acometimento neurológico apresentaram elevados índices na escala de fadiga<sup>15,18</sup>. No entanto, outros estudos não encontraram correlação entre a gravidade da deficiência e a queixa de fadiga<sup>14,16</sup>.

Esses dados demonstram que os pacientes em todas as formas de EM podem apresentar fadiga significativa, ou seja, pacientes com esclerose múltipla progressiva primária são tão prováveis de experimentar a fadiga como aqueles com a forma recorrente remitente<sup>15,19,20</sup>.

Em alguns trabalhos a duração da doença não foi associada à probabilidade de sentir fadiga<sup>16,19</sup>.

Acredita-se que essa controvérsia na literatura em relação à duração da doença deve-se provavelmente à di-

ficuldade em determinar o início da doença, por conta das características peculiares da EM. Normalmente, a informação é dada pelo paciente, podendo não ser precisa<sup>3</sup>. Esses dados devem ser mais bem analisados.

Observou-se nesta pesquisa redução da PImáx e da PEmáx; alguns trabalhos discutem o comprometimento respiratório dos indivíduos com EM<sup>21-23</sup>. A EM pode afetar o funcionamento dos músculos respiratórios, tanto os inspiratórios quanto os expiratórios, tornando as pressões respiratórias máximas significativamente baixas quando comparadas a controles saudáveis<sup>17,23</sup>. A fraqueza da musculatura respiratória está entre os problemas respiratórios mais comuns nesses indivíduos<sup>23</sup>.

A causa da fraqueza dessa musculatura ainda não é bem estabelecida; descondicionamento, uso de corticosteroides e desmielinização são alguns dos fatores discutidos, mas isso deve ser mais bem investigado<sup>24</sup>.

A CVF também apresentou valores abaixo do previsto para população saudável<sup>7,25</sup>. Um dado importante, pois o risco de complicações pulmonares aumenta conforme a CVF diminui<sup>26</sup>.

O estudo mostrou uma correlação entre a CVF e a PEmáx, mostrando que a diminuição da PEmáx causa di-

Tabela 2

Correlação EGF com: idade em anos, escore do EDSS (Expanded Disability Status Scale), tempo de diagnóstico em meses (TD), altura em centímetros e peso em Kg, a saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>), pressão inspiratória máxima (PImáx) em cmH<sub>2</sub>O, percentual previsto para PImáx (%prev), pressão expiratória máxima (PEmáx) em cmH<sub>2</sub>O, percentual previsto para PEmáx (%prev), a Capacidade Vital Forçada (CVF) em ml e o percentual previsto de CVF (%prev)

Variáveis	EGF	
	Corr	P-valor
Idade	-9,1	0,704
EDSS	-15,0	0,529
TD (meses)	-6,5	0,787
Altura	-7,9	0,740
Peso	19,5	0,411
SatO <sub>2</sub>	0,0	0,999
PImáx	3,1	0,898
%prev. (PImáx)	1,0	0,967
PEmáx	2,2	0,926
%prev. (PEmáx)	-5,6	0,813
CVF (ml)	-9,1	0,702
CVF (%prev)	-13,9	0,558

## Dispersão e Correlação com EGF - Parte I

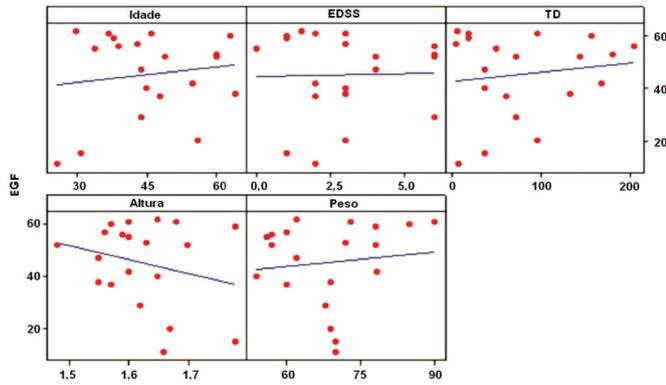


Figura 1. Correlação da EGF com idade em anos, escore do EDSS (Expanded Disability Status Scale), tempo de diagnóstico em meses (TD), altura em centímetros e peso em Kg.

## Dispersão e Correlação com EGF - Parte II

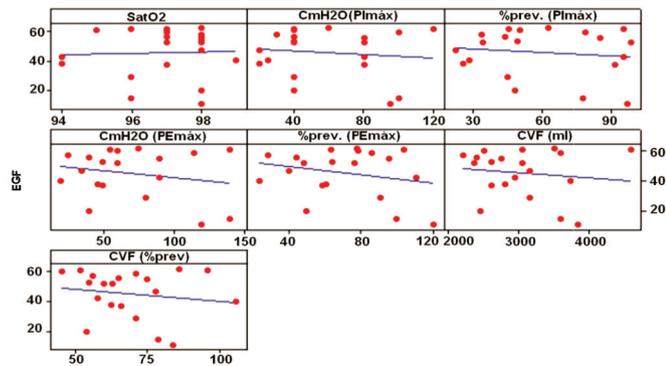


Figura 2. Correlação e dispersão da EGF em relação a saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>), pressão inspiratória máxima (PImáx) em cmH<sub>2</sub>O, percentual previsto para PImáx (%prev), pressão expiratória máxima (PEmáx) em cmH<sub>2</sub>O, percentual previsto para PEmáx (%prev), a Capacidade Vital Forçada (CVF) em ml e o percentual previsto de CVF (%prev).

minuição da CVF, dificultando a capacidade de produzir uma tosse eficaz, pois implica em uma baixa capacidade para desenvolver força e velocidade necessárias para a higiene brônquica.

Se levarmos em consideração que as complicações respiratórias são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com EM nos estágios avançados da doença, esse dado torna-se de extrema importância para um manejo adequado e preventivo de complicações como atelectasia, aspiração e pneumonia já em estágios iniciais em que a queixa ainda não aparece, mas as medidas já se encontram reduzidas<sup>7</sup>.

Foi possível confirmar a existência de valores diminuídos de PEmáx e PImáx mesmo em pacientes com índice baixo de incapacidade, nossa média de EDSS foi  $2,98 \pm 0,8121$ .

Mesmo se tratando de um grupo de incapacidade baixa, quanto maior o EDSS menor eram os valores de PImáx e PEmáx<sup>21,24</sup>. Mas esses dados são bastante controversos na literatura; outro trabalho em sua análise estatística observou que PImáx e PEmáx não estavam relacionadas com o EDSS<sup>22</sup>.

Não observamos relação das pressões estáticas máximas com o tempo de diagnóstico. A gravidade da esclerose múltipla, e não a sua duração, pode ser a principal causa de fraqueza da musculatura respiratória<sup>24</sup>. Essa divergência de resultados pode ser explicada pelas diferenças de metodologia, implicações das técnicas e métodos utilizados nos trabalhos.

Também se observou relação de PImáx e PEmáx quando comparadas em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) com a idade, indicando que quanto maior a idade, menor o valor de PImáx e PEmáx.

Vários estudos foram realizados demonstrando alterações na força muscular respiratória decorrentes da idade. Os resultados demonstraram que, com o aumento da idade, as pressões respiratórias sofreram redução<sup>27-29</sup>.

De acordo com os dados desta pesquisa, não houve correlação entre a presença de fadiga e os parâmetros respiratórios avaliados; embora esses dados estejam de acordo com os dados observados na literatura, outros trabalhos sugerem haver influência da fraqueza da musculatura respiratória sobre a fadiga, mas essa relação não foi bem esclarecida<sup>7,22,25</sup>.

A fadiga na EM pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária; a fadiga primária é causada por fatores relacionados ao processo da doença, enquanto que a fadiga secundária é causada por algumas das consequências patológicas da doença. Clinicamente é difícil diferenciar a fadiga primária da secundária, pois as manifestações são semelhantes, portanto a fadiga pode ser multifatorial<sup>6</sup>.

Além disso, sua natureza subjetiva torna a avaliação difícil e a própria mensuração da fadiga é um desafio na prática clínica<sup>17</sup>.

Tabela 3

Correlação das pressões inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) em cmH<sub>2</sub>O e porcentagem prevista (%), PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub> com idade em anos, escore do EDSS (Expanded Disability Status Scale), tempo de diagnóstico em meses (TD) e Capacidade Vital Forçada (CVF)

Variáveis		PI <sub>máx</sub>		PE <sub>máx</sub>	
		cmH <sub>2</sub> O	%previsto	cmH <sub>2</sub> O	%previsto
Idade	corr	-48,0	-23,9	-45,9	-33,3
	p-valor	0,032*	0,310	0,042*	0,151
EDSS	corr	-54,5	-44,4	-54,7	-52,2
	p-valor	0,013*	0,050*	0,012*	0,018*
TD	corr	-23,6	-6,3	-22	-7,9
	p-valor	0,316	0,793	0,351	0,740
CVF ml	corr	34,7	12,5	51,8	41,3
	p-valor	0,134	0,600	0,019*	0,071

\*(p<0,05)

Existe uma variedade de escalas para mensuração da fadiga, todas amplamente utilizadas na literatura, mas não há uma padronização, nem um consenso sobre a utilização delas.

Alguns estudos usam uma combinação de escalas para superar a multidimensionalidade da fadiga. O estudo pode ter sido limitado pela utilização de apenas uma escala de fadiga.

A forma adotada para mensuração das pressões estáticas máxima pode ter influenciado o resultado; o efeito de aprendizagem do teste é um fator que deve ser considerado<sup>17</sup>.

Os dados da literatura que tentam relacionar a fadiga a outros parâmetros clínicos têm resultados contraditórios. A comparação entre eles é impossibilitada pelas diferenças metodológicas e a própria fadiga na EM ainda é um sintoma de difícil compreensão e mensuração, pois engloba diferentes aspectos. Pela heterogeneidade do sintoma, é provável que vários fatores ou mecanismos desempenhem um papel na origem da fadiga.

## CONCLUSÃO

A fadiga é um sintoma multidimensional, complexo e altamente subjetivo e apresentou alta prevalência no grupo avaliado, em sua maioria na forma severa.

Os parâmetros respiratórios avaliados mostraram-se reduzidos em relação aos valores previstos para a população saudável, no entanto, não houve correlação entre os parâmetros respiratórios e a queixa de fadiga.

O aumento da idade e do acometimento neurológico influencia de forma negativa os parâmetros respiratórios.

Tanto a fadiga como a alteração dos parâmetros respiratórios mostraram-se presentes de forma marcante na EM e são dados de relevância clínica que devem ser valorizados mesmo de forma individual.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, em especial à diretora superintendente Suely Berner, à neurologista e coordenadora da reabilitação, Maria Cristina B. Giacomo, e à fisioterapeuta Patrícia Portela Pereira, que contribuíram e apoiaram a realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

- Oliveira EML, Annes M, Oliveira ASB, Gabbai AA. Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:51-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1999000100010>
- Cristiano E, Patruco L, Rojas JJ. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol* 2008;15:1273-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02330.x>
- Mendes MF, Tilbery CP, Felipe E, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:471-75. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2000000300012>
- Tilbery CP. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos. São Paulo: Atheneu, 2005, 288p.

5. Trojan DA, Arnold DL, Collet JB, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler* 2007;13:985-95.  
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458507077175>
6. Johnson SL. The concept of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2008;72;40(2):72-7.
7. Koseoglu BF, Gokkaya NKO, Ergun U, Inan L, Yesiltepe E. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006;114:261-67.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00598.x>
8. Araújo FR, Rebouças F, Fragoso YD. Possível associação entre a fadiga física e o grau de força dos músculos respiratórios na Esclerose Múltipla. *Rev Neurocienc* 2007;15(3):207-10.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.20703>
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983;33:1444-52.  
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
11. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Bras Pneumol* 2002;28(3):155-65.
12. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-23.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
13. Neder JA, Anreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):719-27.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
14. Egner A, Phillips VL, Vora R, Wiggers E. Depression, fatigue and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: Results from an exploratory telerehabilitation study. *NeuroRehabilitation* 2003;18:125-33.
15. Cookfair D, Fischer J, Rudick R. Fatigue severity in low disability MS patients participating in a phase III trial of avonex (INF  $\beta$ -1A) for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48(2):A173.
16. Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000;2:124-30.  
<http://dx.doi.org/10.1177/135245850000600212>
17. Klefbeck B, Hamrah Nedjad J. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:994-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00133-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00133-3)
18. Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2006;20:67-78.  
<http://dx.doi.org/10.1191/0269215506cr880oa>
19. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-6.  
<http://dx.doi.org/10.1177/135245850000600213>
20. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003;9:219-27.  
<http://dx.doi.org/10.1191/1352458503ms904oa>
21. Smeltzer SC, Skurnick JH, Troiano R, Cook SD, Duran W, Lavietes MH. Respiratory function in MS. *Chest* 1992;101:479-84.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.2.479>
22. Foglio K, Clini E, Facchetti D et al. Respiratory muscle function and exercise capacity in MS. *Eur Respir J* 1994;7:23-8.  
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07010023>
23. Mutluay F K, Gürses H N, Saip S. Effects of multiple sclerosis on respiratory functions. *Clin Rehabil* 2005;19(4):426-32.  
<http://dx.doi.org/10.1191/0269215505cr782oa>
24. Gosselink R, Kovacs L, Decramer M. Respiratory muscle involvement in MS. *Eur Respir J* 1999;13:449-54.  
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.99.13244999>
25. Rasova K, Brandejsky P, Havrdova E, Zalisova M, Rexova P. Spiroergometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis: are there any links between these parameters and fatigue, depression, neurological impairment, disability, handicap and quality of life in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2005;11:213-21.  
<http://dx.doi.org/10.1191/1352458505ms1155oa>
26. Iocos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest* 2004;126(3):831-7.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3.831>
27. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.
28. Harik-khan R I, Wise R A, Fozard J L. Determinants of maximal inspiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1459-64.
29. Rochester DE. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988;9(2):249-61.