

## **Fadiga na Neuromielite Óptica, correlação com depressão e impacto na qualidade de vida**

### **Fatigue in Optic Neuromyelitis, correlation with depression and impact on quality of life**

DOI:10.34117/bjdv8n5-262

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

#### **Kelen Bittencourt Soares**

Mestre em Neurologia

Instituição: UNIRIO

Endereço: Rua Mariz e Barros 775, CEP: 20270-004

E-mail: Kelenbittens@hotmail.com

#### **Helcio Alvarenga Filho**

PHD em Neurologia

Instituição: Universidade Estácio de Sá (RJ)

E-mail: helcio\_alvarenga@hotmail.com

#### **Regina Maria Papais Alvarenga**

PhD em Neurologia

Instituição: UNIRIO

Endereço: Rua Mariz e Barros 775, CEP: 20270-004

E-mail: reginaunirio2016@gmail.com

#### **RESUMO**

**Objetivos:** Avaliar a frequência de percepção de fadiga física por escala subjetiva em pacientes com Neuromielite óptica (NMO); correlacionar fadiga física subjetiva com depressão, qualidade de vida, sono e avaliação neurológica; e identificar possíveis associações da fadiga física com características demográficas, físicas e clínicas. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal descritivo e analítico. Pacientes consecutivos atendidos em 2018 no HFL preenchendo os critérios da NMO (2006) foram selecionados para o estudo. Eles foram entrevistados e responderam aos questionários: Escala de Impacto de Fadiga Modificada (MFIS), Inventário de Depressão BECK, Escala de Qualidade de Vida (SF-36) e Escala de Epworth. Os mesmos questionários foram aplicados em um grupo controle saudável. Os dados demográficos e clínicos foram extraídos dos prontuários. As análises foram realizadas no software Stata® e considerou-se a significância de  $\alpha < 0,05$ . **Resultados:** A amostra foi composta por 27 pacientes NMO com idade média de 44,7 anos na entrevista. Neurite óptica bilateral grave ocorreu em 29,6% no início, recorrência em 92,6% dos casos e incapacidade moderada a longo prazo na maioria. As características sociodemográficas da NMO não diferiram do grupo controle formado por 24 participantes. Fadiga total, fadiga severa, escore BECK total e níveis de depressão apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com a ocorrência de NMO. A sonolência diurna na escala de Epworth não mostrou diferença entre os grupos. Todos os domínios de qualidade de vida apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) na ocorrência de NMO. Ocorreu uma associação positiva entre fadiga e depressão. As correlações da EDSS com variáveis demográficas e clínicas identificaram uma correlação positiva entre incapacidade e fadiga social e uma

correlação negativa com os seguintes domínios do SF-36: capacidade funcional, estado geral e aspecto emocional. Conclusão: Fadiga e depressão foram associadas à NMO. Todos os domínios da Qualidade de vida foram reduzidos em pacientes NMO.

**Palavras-chave:** fadiga, neuromielite óptica, qualidade de vida, depressão.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the frequency of perception of physical fatigue by subjective scale in patients with Neuromyelitis optica (NMO); correlate subjective physical fatigue with depression, quality of life, sleep and neurological evaluation; and identify possible associations of physical fatigue with demographic, physical and clinical characteristics. **Methods:** A cross-sectional descriptive and analytical study was performed. Consecutive patients attended in 2018 in HFL full filling NMO criteria (2006) were selected for the study. They were interviewed and answered the questionnaires: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), BECK Depression Inventory, Quality of Life Scale (SF-36), and Epworth Scale. The same questionnaires were applied to a control group of health controls. Demographic and clinical data were extracted in the medical registers. The analyzes were performed on Stata® software and the significance of  $\alpha < 0.05$  was considered. **Results:** The sample was composed of 27 NMO patients with an average age of 44.7 years in the interview. Severe bilateral optic neuritis occurred in 29.6% at onset, recurrence in 92.6% of cases, and moderate long-term disability in the majority. The sociodemographic characteristics of NMO did not differ from the control group formed of 24 participants. Total fatigue, severe fatigue, total BECK score, and depression levels presented a statistically significant association ( $p < 0.05$ ) with the occurrence of NMO. Daytime sleepiness on the Epworth scale showed no difference between groups. All domains for quality of life presented a statistically significant association ( $p < 0.05$ ) in the occurrence of NMO. A positive association between fatigue and depression occurred. The correlations of the EDSS with demographic and clinical variables identified a positive correlation between disability and social fatigue and a negative correlation with the following SF-36 domains: functional capacity, general state, and emotional aspect. **Conclusion:** Fatigue and depression were associated with NMO. All domains of Quality of life were reduced in NMO patients.

**Keywords:** fatigue, optic neuromyelitis, quality of life, depression.

## 1 INTRODUÇÃO

Neuromielite Óptica (NMO) é uma grave e rara doença desmielinizante do sistema nervoso central, de origem ainda desconhecida, imunomediada, que acomete principalmente o nervo óptico e a medula espinhal; evoluindo de forma monofásica ou recorrente (WINGERCHUK et al., 1999, 2006).

Pesquisadores da clínica Mayo identificaram um anticorpo circulante, o IgG NMO, no soro de pacientes com NMO reforçando a diferenciação desta doença com a Esclerose Múltipla (EM) (LENNON et al., 2004). Foi demonstrado que a aquaporina 4 (AQP4) um canal de água presente nos pés dos astrócitos era o alvo antigênico deste

anticorpo (LENNON et al., 2005). A positividade para o IgG-NMO foi incorporada nos critérios laboratoriais da NMO (WINGERCHUK et al., 2006) e o termo Síndromes do Espectro NMO, (NMOSD) foi cunhado para incluir NMO e outras síndromes parciais onde o anticorpo estivesse presente (WINGERCHUK et al., 2007). Em 2015 foi proposta uma revisão dos critérios de classificação das NMOSD, sendo os casos estratificados pela presença ou ausência do anticorpo anti AQP4 (WINGERCHUCK et al., 2015).

Na NMO o curso clínico é grave levando a incapacidade neurológica a partir dos eventos índices: neurite óptica e mielite transversa, iniciais. A maioria dos pacientes desenvolve disfunção motora grave e déficit visual grave e bilateral.

A primeira publicação sobre fadiga na NMO foi feita por HE et al. (2011) analisando pacientes chineses onde foi demonstrado após evento agudo que escores de fadiga e depressão foram maiores no grupo NMO comparados a controles saudáveis. Estudos posteriores confirmaram estes achados (CHANSON et al., 2011; PAN et al., 2015; SONG et al., 2015; HYUN et al., 2016; MASUDA et al., 2018). Não há dados, porém sobre fadiga na população brasileira onde a NMO apresenta uma alta frequência relativa de casos em comparação a Esclerose Múltipla (PAPAI-ALVARENGA et al., 2015).

Foi objetivo deste estudo avaliar a frequência de fadiga e a repercussão deste sintoma na depressão e qualidade de vida em uma série de pacientes com NMO na cidade do Rio de Janeiro, onde a população é altamente miscigenada tendo em sua maioria afrodescendência.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### 2.1 SELEÇÃO DE PARTICIPANTES

Foram convidados para participar do estudo pacientes com NMO atendidos consecutivamente no período de setembro de 2016 a junho de 2018 no serviço de neurologia do Hospital Federal da Lagoa (HFL que é o principal centro de referência para tratamento de doenças desmielinizantes no Rio de Janeiro). Os controles saudáveis foram selecionados entre acompanhantes e auxiliares de serviços gerais do Hospital.

## 2.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo e analítico transversal com grupo controle

## 2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com NMO de acordo com os critérios de 2006 (WINGERCHUK et al., 2006). Foram excluídos menores de 18 anos, síndromes NMO parciais e casos ainda em investigação. Com relação ao grupo controle foram selecionados indivíduos que se auto declararam saudáveis, sem doenças prévias como histórico de tratamento de doenças imunomediadas, neurológicas, câncer ou depressão.

## 2.4 COLETA DE DADOS

Foi realizada entrevista individual com os participantes e coletadas informações demográficas, nível de escolaridade, moradia, peso, altura, comorbidades, tabagismo e uso de medicamentos para depressão ou fadiga. A aplicação dos questionários foi realizada nesta entrevista e, considerando a grave disfunção visual ou motora encontrada na maior parte dos pacientes, constou da leitura de todas as perguntas com anotação das respostas.

De registros médicos foram coletados dados clínicos sobre o curso da doença. A incapacidade neurológica foi analisada pela Escala Expandida do estado de Incapacidade (EDSS) (KURTZKE, 1983) que se baseia em disfunções em oito Sistemas Funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal e vesical, visual, mental e outros e alterações na locomoção. A pontuação da EDSS utiliza uma escala de 0 a 10, com 20 níveis de graduações, sendo que 0 representa função neurológica normal; incapacidade leve recebe pontuação <3.0; incapacidade moderada (3.0-5.5) e grave (6.0-9.5) quando o paciente está restrito a cadeira de rodas.

## 2.5 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

### 2.5.1 Escala de fadiga

Para avaliação da fadiga, foi utilizada a escala modificada do impacto da fadiga (MFIS) (FISK et al., 1994; PAVAN et al., 2007), que considera aspectos multidimensionais da fadiga; consta de 21 itens e o escore total é dado pela soma total de pontos que varia de 0 a 84. Valores iguais ou acima de 38 pontos indicam a presença de fadiga. Quanto ao número de itens; para o domínio físico (9 itens); domínio cognitivo (10 itens); e domínio social (2 itens) sendo que para cada um deles, existem cinco

possibilidades de resposta NUNCA (escore 0), RARAMENTE (escore 1), ALGUMAS VEZES (escore 2), FREQUENTEMENTE (escore 3) e QUASE SEMPRE (escore 4).

### **2.5.2 Sintomas depressivos**

Foi utilizado o inventário de depressão de BECK (BECK et al., 1961; GORESTEIN; ANDRADE, 1998) que consta de 21 perguntas com escores de 0 a 3 para cada item. O paciente poderá escolher uma ou mais respostas, mas apenas a de maior pontuação será considerada para pontuação total. De acordo com os escores, os sintomas foram classificados em: 0-9, sem depressão; 10-16, depressão leve; 17-29 depressão moderada e entre 30-63, depressão grave.

### **2.5.3 Escala de sonolência diurna**

A sonolência diurna excessiva (SDE) é definida como o aumento da propensão para dormir em circunstâncias nas quais o indivíduo afetado e outros considerariam inapropriadas. Foi utilizado um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações envolvendo atividades diárias. O escore global varia de 0 a 24, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da SDE (JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al., 2009).

### **2.5.4 Qualidade de vida**

Foi utilizado o questionário genérico, Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey, SF-36 (WARE; SHERBOURNE 1992; CICONELLI et al., 1999). Baseia-se num Sistema de escore que varia de 0 a 100, onde zero corresponde a um pior estado de saúde e cem a um melhor estado de saúde; o questionário é composto de 36 itens divididos em oito domínios de saúde. Esses domínios são subdivididos em dois grandes componentes: físico e mental. O componente físico compreende função física, dor corporal, comprometimento físico e saúde geral; o componente mental inclui os domínios de vitalidade, comprometimento emocional, função social e saúde mental.

## **2.6 STATISTICAL ANALYSIS**

Todas as variáveis foram submetidas ao teste *Shapiro Wilk* para verificar a normalidade de distribuição dos dados. Em seguida, foi realizada análise descritiva dos dados por meio de medidas de tendência central para as variáveis contínuas e medidas de proporções para as variáveis categóricas. Assim, calculou-se média ou mediana e

respectivos desvio padrão e intervalo interquartil e as frequências simples e relativas. A análise exploratória dos dados comparou amostra de participantes diagnosticados com neuromielite óptica e saudáveis e foi realizada utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson, para as variáveis categóricas, com correção pelo teste Exato de Fisher e para as variáveis contínuas, foram utilizados o teste *t Student* e *Mann-Whitney*, respectivamente, para médias e medianas. Por fim, foi realizada análise de correlação de Pearson ( $r$ ), avaliando-se os escores de estadiamento da doença com variáveis de fadiga, sono, depressão e domínios de qualidade de vida. Todas as análises foram realizadas no software Stata® versão 13.0 (StataCorp LLP, CollegeStation, TX) e considerou-se a significância de  $\alpha < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO NMO

Entre 40 pacientes com NMO entrevistados, 27 foram selecionados para o estudo; 10 foram excluídos, pois ainda estavam em investigação diagnóstica; 3 pacientes negaram a participar da pesquisa.

Conforme descrito na tabela 1, a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, afrodescendentes, com idade entre a terceira e quarta década de vida. A idade média de 44,7 anos; o diagnóstico foi conhecido em média aos 34,1 ( $\pm 9,4$ ) anos e a incapacidade na maioria dos casos foi moderada com mediana do EDSS de 4,5 (2-8,5). A apresentação óptica bilateral grave ocorreu em 29,6%, houve recorrência em 92,6% dos casos.

Tabela 1. Características grupo NMO

Características	NMO (n=27)	
Sexo n (%)	Feminino: Masculino	26:1 (96%:4%)
Raça/etnia n (%)	Branco: Afro Brasileiro	17:10
Idade no início por décadas n (%) Média	Média	
	2ª década (11-20)	1 (3,7%)
	3ª década (21-30)	11 (40,7%)
	4ª década (31-40)	10 (37,0%)
	5ª década (41-50)	4 (14,8%)
	6ª década (51-60)	1 (3,7%)
EDSS (%) Incapacidade	Sem incapacidade	0 (%)
	Incapacidade leve	1 (3,7%)
	Incapacidade moderada	16 (59,3%)
	Incapacidade severa	10 (37%)

### 3.2 CARACTERÍSTICAS ENTRE OS GRUPOS

Como apresentado na tabela 2, observou-se que com exceção da mobilidade.

Tabela 2. Comparação dos casos NMO com controles saudáveis

Variáveis	NMO (n=27)	Saudáveis (n=24)	P
<b>Sexo, %</b>			0,341
Masculino	1 (3,7)	0	
Feminino	26 (96,3)	24 (100)	
<b>Idade, média (DP)</b>	44,7 ( $\pm 11,4$ )	44,9 ( $\pm 11,9$ )	0,948
<b>Estado Civil, %</b>			0,488
Casado	12 (44,4)	13 (54,2)	
Solteiro, viúvo, divorciado	15 (55,6)	11 (45,8)	
<b>Mora sozinho, %</b>			0,656*
Sim	2 (7,4)	3 (12,5)	
Não	25 (92,6)	21 (87,5)	
<b>Cor da pele, %</b>			0,735
Branco	10 (37,0)	10 (41,7)	
Pardo/negro	17 (63,0)	14 (58,3)	
<b>Escolaridade, %</b>			0,325
Primeiro grau completo/incompleto	6(22,2)	10 (41,7)	
Segundo grau completo/incompleto	11 (40,7)	7 (29,2)	
Nível superior completo	10 (37,0)	7 (29,2)	
<b>IMC, %</b>			0,276
< 30	24 (88,9)	18 (75,0)	
$\geq 30$	3 (11,1)	6 (25,0)	
<b>Tabagismo, %</b>			0,999
Sim	4 (14,8)	4 (16,7)	
Não	23 (85,2)	20 (83,3)	
<b>Mobilidade, %</b>			<0,001
Preservada	11 (40,7)	24 (100)	
Limitada	16 (59,3)	0 (0,0)	

Legenda: DP: desvio padrão; \*teste Exato de Fisher.

### 3.3 VARIÁVEIS DAS ESCALAS DE FADIGA, DEPRESSÃO E SONOLÊNCIA ENTRE OS GRUPOS NMO E SAUDÁVEIS

Apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com a ocorrência de Neuromielite óptica variáveis de média de fadiga total, fadiga grave, total BECK e níveis de depressão (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados dos questionários de fadiga, depressão e sonolência entre os participantes saudáveis e com o diagnóstico de Neuromielite Óptica

Variáveis	Neuromielite Óptica (n=27)	Saudáveis (n=24)	p-valor
Fadiga Total, média (DP)	43 (±19,3)	20,1 (±16,2)	<0,001
≥ 38 fadiga grave			<0,001
Sim	16 (59,3)	3 (12,5)	
Não	11 (40,7)	21 (87,5)	
Total Beck, mediana (IQR)	17 (10-26)	5,5 (3,5-11,5)	<0,001†
Depressão, %			0,001*
Sem	6 (22,2)	18 (75,0)	
Leve	7 (25,9)	2 (8,3)	
Moderada	9 (33,3)	4 (16,7)	
Severa	5 (18,5)	0 (0,0)	
Sonolência Total, mediana (IQR)	5 (3-12)	7,5 (4-11,5)	0,432†
Sonolência Diurna E, %			0,940
Sim	7 (25,9)	6 (25,0)	
Não	20 (74,1)	18 (75,0)	

Legenda: † Teste Mann-Whitney, \* Teste Exato de Fisher.

O sintoma fadiga pela escala MFIS é subdividido em fadiga física, social e cognitiva; A fadiga total pelo MFIS foi identificada em 59% dos pacientes NMO e em 12% do grupo controle. A fadiga social se mostrou relacionada com a progressão da incapacidade pelo EDSS (Tabela 5).

A depressão, avaliada pela escala de BECK foi subdividida em: sem depressão, níveis leve, moderado e severo. No grupo NMO algum dos três níveis de depressão foram encontrados em 77,7%, sendo o mais prevalente depressão moderada; já no grupo controle foram encontrados dois níveis (leve e moderado) em 25% do grupo.

Sonolência diurna, avaliada pela escala de sonolência de Epworth, não demonstrou diferença entre os grupos.

O questionário de qualidade de vida SF-36 avalia oito domínios: Capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental. Todos os domínios para qualidade de vida apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) na ocorrência de NMO.

O gráfico 1 revela p significativo do score total fadiga no grupo NMO comparado ao grupo saudáveis.

Gráfico 1. Escore total fadiga

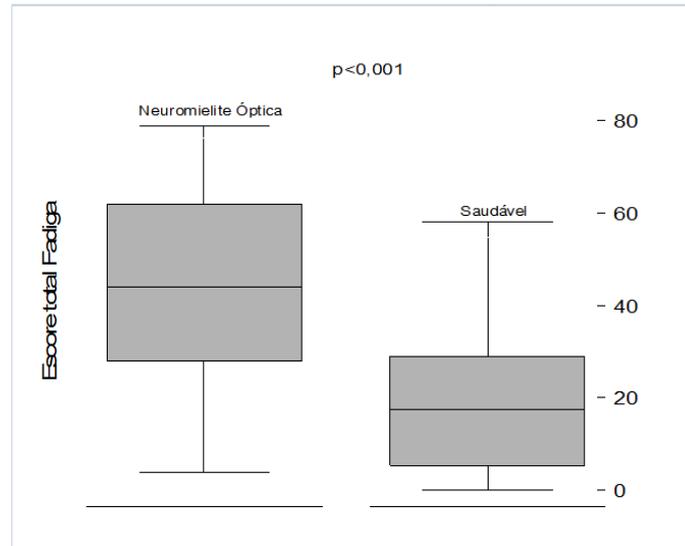


Tabela 4: Variável do questionário de qualidade de vida SF-36 entre os participantes saudáveis e com o diagnóstico de Neuromielite Óptica

Variável (valor)	Neuromielite Óptica (n=27)	Saudáveis (n=24)	(n=27)
<b>SF-36, média (DP) mediana (IQR)</b>			
Capacidade Funcional	20 (5-40)	82,5 (67,5-95)	<math>< 0,001\ddagger</math>
Aspectos Físicos	20,4 ( $\pm 28,6$ )	81,3 ( $\pm 31,5$ )	<math>< 0,001</math>
Dor	31,2 ( $\pm 20,4$ )	66,9 ( $\pm 27,9$ )	<math>< 0,001</math>
Estado Geral	45 (25-62)	87 (67-92)	<math>< 0,001\ddagger</math>
Vitalidade	35 (15-55)	80 (52,5-87,5)	<math>< 0,001\ddagger</math>
Aspecto Social	43,7 ( $\pm 28,2$ )	81,4 ( $\pm 22,3$ )	<math>< 0,001</math>
Aspecto Emocional	40,7 ( $\pm 41,7$ )	76,3 ( $\pm 36,2$ )	<math>0,002</math>
Saúde Mental	60 (36-84)	82 (64-92)	<math>< 0,007\ddagger</math>

Legenda: † Teste Mann-Whitney, \* Teste Exato de Fisher.

### 3.4 CORRELAÇÕES

A mais forte correlação do estudo foi entre fadiga e depressão ( $r=0,553$ ).

Na tabela 5 são apresentadas as correlações do EDSS com variáveis demográficas e clínicas. Observa-se que houve correlação positiva entre incapacidade e fadiga social e correlação negativa com os subdomínios SF-36 de capacidade funcional, estado geral e aspecto emocional.

Tabela 5. Correlação da pontuação no EDSS com variáveis demográficas e clínicas da amostra de participantes com diagnóstico de Neuromielite Óptica

	EDSS	
	R	p valor
<b>MFIS</b>		
Físico	0,334	0,089
Social	0,417	<b>0,030</b>
Cognitivo	0,004	0,985
Total	0,217	0,334
<b>Depressão</b>	0,188	0,347
<b>Sonolência</b>	0,219	0,272
<b>Sf-36</b>		
Capacidade Funcional	-0,688	<b>&lt;0,001</b>
Aspectos Físicos	-0,217	0,2778
Dor	0,364	0,062
Estado Geral	-0,445	<b>0,020</b>
Vitalidade	-0,293	0,138
Aspecto Social	-0,292	0,140
Aspecto Emocional	-0,474	<b>0,012</b>
Saúde Mental	-0,163	0,416
<b>Idade Início</b>	-0,086	0,394
<b>Tempo total</b>	0,277	0,220
<b>Idade</b>	0,131	0,515

A tabela 6 mostra resultados da correlação entre fadiga e outras variáveis clínicas. Somente foi encontrada correlação positiva entre fadiga e depressão.

Tabela 6. Correlação dos escores total de fadiga

Correlação Grupo NMO	
Fadiga e Depressão	<b>r=0,553;; p=0,0027</b>
Fadiga e Qualidade de Vida	r=0,0728; p=0,7182
Fadiga e EDSS	r=0,1935; p=0,3335

Na tabela 7 estão apresentados os resultados da correlação entre fadiga total e seus subdomínios, com variáveis clínicas. Observa-se correlação positiva com depressão e correlação negativa com a quase totalidade dos subdomínios do SF- 36.

Tabela 7. Correlação da Fadiga com depressão e domínios da qualidade de vida da amostra de participantes com diagnóstico de NMO

Variáveis	Fadiga Total		Fadiga Física		Fadiga Cognitiva		Fadiga Social	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
<b>Depressão</b>	0,695	<0,001	0,666	<0,001	0,601	<0,001	0,558	<0,001
<b>SF-36</b>								
Capacidade Funcional	-0,700	<0,001	-0,793	<0,001	-0,439	0,001	-0,633	<0,001
Aspectos Físicos	-0,531	<0,001	-0,671	<0,001	-0,231	0,104	-0,568	<0,001
Dor	-0,571	<0,001	-0,678	<0,001	-0,335	0,016	-0,476	<0,001
Estado Geral	-0,678	<0,001	-0,726	<0,001	-0,454	<0,001	-0,693	<0,001
Vitalidade	-0,769	<0,001	-0,816	<0,001	-0,550	<0,001	-0,695	<0,001
Aspecto Social	-0,530	<0,001	-0,542	<0,001	-0,375	0,007	-0,540	<0,001
Aspecto Emocional	-0,470	<0,001	-0,495	<0,001	-0,312	0,026	-0,518	<0,001
Saúde Mental	-0,684	<0,001	-0,591	<0,001	-0,663	<0,001	-0,550	<0,001

Legenda: MFIS, SF-36: Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey.

#### 4 DISCUSSÃO

Neste estudo que teve como objetivo avaliar a frequência da fadiga numa série de pacientes com NMO do Rio de Janeiro onde predominaram mulheres, Afrodescendentes, com escolaridade variada e morando com familiares. Evidências recentes sugerem que os anticorpos do soro ao AQP4 estão diretamente envolvidos na patogênese de NMO (JARIUS et al., 2010). Neste estudo 64,7% dos pacientes que foram investigados tinham anticorpo AQP4 positivo.

O sintoma fadiga, analisado pelo autoquestionário e escala MFIS foi identificada em 59% dos pacientes NMO e somente em 12% do grupo controle. Os resultados de outros treze estudos realizados em diferentes etnias (CHANSON et al., 2011; HE et al., 2011; QIAN et al., 2012; AKAISHI et al., 2015; PAN et al., 2015; SONG et al., 2015; CHAVARRO et al., 2016; CHEN et al., 2016; HYUN et al., 2016; SHI et al., 2016; SEOK et al., 2017; BARZEGAR et al., 2018; MASUDA et al., 2018) a fadiga subjetiva na NMO foi analisada na maioria destes estudos pelos mesmos questionários que foram inicialmente aplicados para a pesquisa deste sintoma na Esclerose Múltipla. He et al. (2011), Qian et al. (2012), Barzegar et al. (2018), Masuda et al. (2018) aplicaram o questionário MFIS. Nossos resultados aplicando este mesmo questionário corroboram com os resultados anteriores. Três desses estudos relataram a frequência de fadiga no grupo NMO maiores das encontradas neste estudo, Seok et al. (2017) encontraram fadiga em 71,4%, Pan et al. (2015) relatam frequência de 64% e Akaiishi et al. (2015) encontraram fadiga em 76,9% da amostra NMO.

Nem todos os estudos de NMO relataram a frequência da fadiga e sim a média da pontuação do MFIS. No Rio de Janeiro a média do escore total do MFIS foi de 43 pontos nos pacientes NMO e de 20 pontos nos controles saudáveis. Masuda et al. (2018) após realizarem a validação da escala MFIS para pacientes NMO, descreveram média de 42 pontos entre pacientes com NMO e de 24 pontos nos controles saudáveis; valores similares foram descritos por Qian et al. (2012) que encontraram média de 43 pontos no grupo classificado como NMO. Menores valores foram encontrados por He et al. (2011) com média de 32.5 pontos, e Barzegar et al. (2018), com MFIS total de 25 pontos.

Aplicando medidas de correlação, ficou evidenciado que, nos pacientes do RJ com NMO os escores de fadiga (total e em seus três subdomínios) foram fortemente correlacionados e de forma negativa com os subdomínios da escala de qualidade de vida. Barzegar et al. (2018) demonstraram que o componente físico da SF-36 foi preditivo para fadiga em pacientes NMO. Seok et al. (2017) também demonstraram correlação entre

fadiga e componentes físico e mental da escala SF-36 e que quanto maior eram os escores de fadiga maior o grau de incapacidade. Shi et al. (2016) descreveram correlação entre fadiga e qualidade de vida global.

O estudo de Qian et al. (2012) identificou nos pacientes com NMO maior redução da qualidade de vida no componente físico comparado a um grupo controle de pacientes com Esclerose Multipla. Chanson et al. (2011) relataram redução na qualidade de vida em pacientes com NMO em comparação com indivíduos saudáveis em todos os itens da escala SF-36.

Em pacientes do RJ comparados a controles locais não foi verificado alteração do sono analisado pela escala de sonolência diurna. Outros estudos, porém, demonstraram pior qualidade do sono em grupos NMO (PAN et al., 2015; SONG et al., 2015; SEOK et al., 2017). Seok et al. (2017) descreveram pior qualidade do sono nos pacientes com fadiga ( $p=0,009$ ). Pan descreveram no grupo NMOSD uma média dos escores da escala de sono de pacientes com fadiga maior do que entre pacientes sem fadiga ( $p = 0.046$ ); Song et al. (2015) relataram que a eficiência do sono foi pior no grupo NMO comparado ao grupo saudável ( $p = 0.0341$ ).

A mais forte correlação positiva encontrada no grupo NMO do RJ foi entre fadiga e depressão ( $r=0,553$ ;  $p=0,0027$ ) Esse achado corrobora com estudos anteriores que demonstraram escores maiores de depressão entre pacientes com fadiga em comparação com aqueles sem fadiga ( $17,9 \pm 8,5$  versus  $7,8 \pm 3,4$ ,  $p = 0,001$ ) (SEOK et al., 2017); associação entre depressão e escores mais altos de fadiga e dor (CHAVARRO et al., 2016); correlação de depressão com escores de dor ( $r= 0.341$ ;  $p < 0.004$ ) e correlação entre depressão e fadiga ( $r = 0.599$ ,  $p < 0.001$ ) (PAN et al., 2015).

A frequência de pardos ou negros em nosso estudo foi de 63% no grupo NMO. O estudo Chavarro et al. (2016) teve 22% da amostra classificada como descendentes africanos, enquanto Qian et al. (2012) citam 48,3% de americanos africanos.

Viesses importantes a serem destacados se referem ao fato dos pacientes não terem sido separados com ou sem surto e ao fato da fadiga ter sido analisada como variável binária, utilizando um ponto de corte que poderia ter influenciado nos níveis de fadiga e demais variáveis; outro fator que merece destaque foi que não foram separados pacientes AQP4 positivos dos negativos, 64,7% dos pacientes do nosso estudo tinham anticorpo AQP4 positivo), lembrando que este canal de água se encontra presente no SNC sendo parte dos potenciais fatores primários que podem contribuir para a fadiga na NMO. Importante ressaltar possíveis fatores secundários como incapacidade, depressão, efeitos

colaterais de medicamentos, número de surtos, dor para manejo da fadiga. Conhecer melhor estes mecanismos pelos quais a fadiga surge poderá contribuir para o manejo deste sintoma.

Outra limitação deste estudo foi o número pequeno de pacientes que não possibilitou a análise de variáveis independentes de fadiga. Sendo a NMO uma doença rara também nos demais estudos publicados na literatura o número de pacientes era pequeno e apenas um estudo descreveu o sintoma num número maior que 100 participantes, Hyun et al. (2016).

Não foi objeto de estudo comparar a frequência de fadiga entre casos de EM e NMO. Porém já existem dados de pacientes com EM do RJ indicando que a fadiga é prevalente nesta população mesmo nos pacientes sem incapacidade e demonstrando forte correlação entre fadiga e depressão (ALVARENGA-FILHO et al., 2016). Estudos em outras populações investigaram a fadiga nestas duas condições imunomediadas demonstrando forte impacto da fadiga tanto na EM como na NMO. Akaishi et al. (2015) encontraram níveis de depressão de 62.7% no grupo EM e 74.4% no grupo NMO e forte correlação entre fadiga e depressão em ambos grupos (MS  $r=0.784$ ; NMO  $r=0.715$ ).

## 5 CONCLUSÃO

Apesar dos mecanismos não serem completamente compreendidos, a fadiga é um sintoma comum e incapacitante nos pacientes com NMO, sendo uma das queixas frequentes entre eles; o questionário de fadiga MFIS mostrou boa aplicabilidade nestes pacientes, Neste estudo somente o MFIS-social teve um valor p significativo quando correlacionado ao EDSS; encontramos diminuição da qualidade de vida em todas as dimensões quando comparadas a indivíduos normais. No Rio de Janeiro não separamos os pacientes que estavam em surto ou não. Não foi aplicada escala de dor para avaliar possíveis correlações e associações. Foi encontrada moderada correlação entre fadiga e depressão.

São necessários mais estudos sobre fadiga e qualidade de vida nesta população.

### Conflito de Interesse

Os autores relatam não haver conflito de interesse.

### Consentimento Informado

Obtido.

**Comitê de Ética**

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

**AGRADECIMENTOS**

Fundação CAPES/Ministério da Educação/ Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ALVARENGA-FILHO, H. et al. Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. **J Neuroimmunol**, v. 293, p. 91-99, 2016.
- AKAISHI, T. et al. Depressive state and chronic fatigue in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. **J Neuroimmunol**, v. 283, p. 70-3, 2015.
- BARZEGAR, M. et al. Comparative study of quality of life, anxiety, depression, and fatigue among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis: the first report from Iran. **Mult Scler Relat Dis**, v. 22, p. 161-165, 2018.
- BECK, A.T. et al. Beck depression inventory (BDI). **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, n. 6, p. 561-571, 1961.
- BERTOLAZI, A.N. et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.
- CHANSON, J.B. et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica, **Eur J Neurol**, v. 18, n. 6, p. 836-41 2011.
- CHAVARRO, V.S. et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v. 3, n. 6, p. e286, 2016.
- CHEN, H.X. et al. Correlates of Fatigue in Patients with Neuromyelitis Optica. **Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. v. 47, n. 4, p. 537-540, 2016.
- CICONELLI, R.M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. **Rev Bras Reumatol**, v. 39, p. 143-150, 1999.
- FISK, J.D. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. **Clin Infect Dis**, v. 18, p. 79-83, 1994.
- GORESTEIN C.; ANDRADE L. Inventário de depressão de BECK: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev Psiquiatr Clin**, v. 25, p. 245-250, 1998.
- HE, D. et al. Cognitive Function, Depression, Fatigue, and Activities of Daily Living in Patients With Neuromyelitis Optica After Acute Relapse. **Int J Neurosci**, v. 121, n. 12, p. 677-83, 2011.
- HYUN, J.W. et al. Increased frequency and severity of restless legs syndrome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. **Sleep Med**, v. 17, p. 121-3, 2016.
- JARIUS, S. et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. **J Neuroinflammation**, v. 7, p. 52, 2010.

JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-5, 1991.

KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status score (EDSS). **Neurol**, [S.l.], v. 33, p. 1444-1452, 1983.

LENNON, V.A. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. **Lancet**, v. 364, n. 9451, p. 2106-2112, 2004.

LENNON, V.A. et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. **J Exp Med**, v. 202, n. 4, p. 473-7, 2005.

MASUDA, H. et al. Validation of the modified fatigue impact scale and the relationships among fatigue, pain and serum interleukin-6 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. **J Neurol Sci**, v. 385, p. 64-68, 2018.

PAN, J. et al. Hypoxemia, sleep disturbances and depression correlated with fatigue in neuromyelitis optica spectrum disorder. **CNS Neurosci Ther**, v. 21, n. 7, p. 599-606, 2015.

PAPAIIS-ALVARENGA, R.M. et al. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: a descriptive, multicenter, cross-sectional study. **PLoS One**, v. 10, n. 7, p. e0127757, 2015.

PAVAN, K. et al. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arq Neuro-Psiquiatria**, v. 65, p. 669-673, 2007.

QIAN P. et al. Association of Neuromyelitis Optica With Severe and Intractable Pain. **Arch Neurol**, v. 69, n. 11, p. 1482-7, 2012.

SEOK, J.M. et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0177230, 2017.

SHI, Z. et al. Factors that impact health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: anxiety, disability, fatigue and depression. **J Neuroimmunol**, v. 293, p. 54-58, 2016.

SONG, Y. et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v. 2, n. 3, p. e94, 2015.

WARE, J.E.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item short health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care**, v. 30, n. 6, p. 473-483, 1992.

WINGERCHUK, D.M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurol**, v. 85, n. 2, p. 177-189, 2015.

WINGERCHUK, D.M. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. **Neurol**, v. 66, n. 10, p. 1485-1489, 2006.

WINGERCHUCK, D.M. et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's Syndrome), **Neurol**, v. 53, n. 5, p. 1107-14, 1999.

WINGERCHUK, D.M. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 9, p. 805-815, 2007.