

Relatório Final de Iniciação Científica
referente ao Edital: **01/2021**

Avaliação da fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes em seguimento no Hospital da Criança de Brasília e acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP).

Nome do aluno: Ana Luísa de Andrade Seguti Ferreira

Nome do orientador: Dra Manuela de Oliveira Fragomeni

Palavras-chave: *Doenças desmielinizantes. Esclerose Múltipla. Infância. Adolescência. Fadiga. Fadiga mental.*

Área do conhecimento do projeto: Neuropediatria

Brasília

20 de Fevereiro de 2022

Sumário

1	Resumo	3
2	Introdução	4
3	Objetivos	6
4	Metodologia	7
4.1	Materiais e Métodos	7
4.2	Etapas da pesquisa	8
5	Resultados e discussão	9
6	Conclusões e perspectivas de trabalhos futuros	13
7	Referências	14
8	Anexo	16

1 Resumo

Introdução: A fadiga é uma queixa frequente na população pediátrica, afetando uma proporção relevante em crianças com doenças crônicas. A taxa na qual essa condição ocorre em crianças com doenças desmielinizantes é ainda desconhecida. **Objetivo:** Avaliar o grau de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP), correlacionando a gravidade da doença com o grau de fatigabilidade. **Métodos:** Estudo quantitativo descritivo, transversal, de levantamento de dados, realizado por meio da aplicação do Índice Neurológico de Fadiga para Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR). **Resultados:** Foram avaliadas 24 crianças com doenças desmielinizantes, sendo observado maior prevalência do diagnóstico de Esclerose Múltipla (29,3%). A predominância da fadiga foi observada em 58% dos pacientes, sendo mais predominante no domínio cognitivo. A associação entre doenças multifásicas e monofásicas com a gravidade de fadiga não foi estatisticamente diferente ao ser comparado entre os grupos. **Conclusão:** Os dados mostram que a fadiga pode afetar uma proporção considerável de pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes, obtendo uma maior pontuação do questionário de fadiga em pacientes de maior idade. Observa-se que não houve relação entre as etiologias e a grau de fadiga. Observa-se um maior predomínio de fadiga no domínio cognitivo.

Palavras-chave: *Doenças desmielinizantes. Esclerose Múltipla. Infância. Adolescência. Fadiga. Fadiga mental.*

2 Introdução

O termo doença desmielinizante adquirida (DDA) imunomediada descreve um grupo de patologias neurológicas, não congênitas, onde há lesão da mielina normalmente formada, com destruição parcial ou total dos axônios e neurônios do sistema nervoso central (SNC) (SWAIMAN, FERRIERO, 2012). As doenças desmielinizantes podem ser monofásicas, como a encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e a síndrome clínica isolada (CIS), ou recorrentes, como a esclerose múltipla (EM), o espectro da neuromielite óptica (NMOSD) e a doença causada pelo anticorpo anti-MOG (MOGAD) (KRUPP, AMATO, *et al.*, 2007).

O Grupo Internacional de Estudo em Esclerose Múltipla Pediátrica - *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG), em 2007, propôs um consenso para a definição das síndromes desmielinizantes adquiridas. A EM é caracterizada pela ocorrência de duas ou mais síndromes clínicas isoladas, separados por mais de 30 dias ou pela presença de um evento ADEM seguido de uma CIS 3 meses ou mais após o início dos sintomas associado a achados consistentes na Ressonância Magnética. De acordo com os atuais critérios diagnósticos de EM, um surto (ou recaída, exacerbação) é definido como sintomas relatados pelo paciente ou sinais observados pelo médico durante o exame físico, típicos de um evento desmielinizante agudo inflamatório do SNC, com duração de ao menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção (KRUPP, AMATO, *et al.*, 2007).

A ocorrência de doenças desmielinizantes na infância, ou seja, com início em paciente com idade inferior a 18 anos, é rara. A incidência de esclerose múltipla pediátrica varia entre 0,13 e 0,66 por 100.000 crianças por ano, sendo 1 e até 10% de todos os pacientes com esclerose múltipla têm seu primeiro ataque desmielinizante antes dos 18 anos de idade (DUIGNAN, 2019). O seu curso varia de acordo com o diagnóstico, sendo mais lento quando comparados aos pacientes com início dos sintomas na idade adulta. Em pacientes pediátricos com EM, no entanto, fases de progressão e incapacidade irreversível ocorrem em pacientes mais jovens, o que leva a perda da funcionalidade mais precocemente (KRUPP, AMATO, *et al.*, 2007). Os pacientes com EM pediátrica também apresentam uma alta taxa anualizada de surtos e uma maior quantidade de lesões na neuroimagem (LEONTIEN, WONG, *et al.*, 2018). Estes dados, entretanto, não foram avaliados nas outras doenças desmielinizantes recorrentes.

Os sintomas neurológicos mais comuns em pacientes com doenças desmielinizantes variam de acordo com a etiologia da doença e a topografia da desmielinização, sendo os principais os sinais piramidais, ataxia, hemiparesia aguda, neurite óptica, mielite, desvio ocular, parestesia, crise epiléptica, afasia e vômitos (CHITNIS, 2013; TARDIU, *et al.*, 2016; KRUPP, *et al.*, 2007)

Além dos déficits neurológicos que definem o diagnóstico de cada uma das doenças desmielinizantes, os déficits cognitivos ocorrem com frequência principalmente na esclerose múltipla, mas também há relato de dificuldade de aprendizado e alteração comportamental em pacientes após um único episódio de ADEM (CHITNIS, *et al.*, 2016;

AMATO, *et al.*, 2010). Nestes pacientes, os domínios mais afetados são a atenção, velocidade de processamento, linguagem e memória. Além disso, fatores psicossociais como depressão, queda da qualidade de vida e fadiga são características preocupantes nas doenças desmielinizantes, embora essas características tenham recebido atenção limitada de pesquisas até o momento, envolvendo principalmente pacientes com esclerose múltipla (FERREIRA, LIMA, *et al.*, 2011).

A fadiga é um sintoma bastante comum e frequentemente incapacitante na esclerose múltipla, ocorrendo em cerca de 80% dos adultos com a doença. A fadiga relacionada à EM refere-se a uma sensação grave e opressora de exaustão e falta de energia, que pode resultar em deficiência funcional. Estudos recentes sugerem que a fadiga também é uma queixa na população pediátrica, afetando cerca de 30% da população geral de adolescentes e uma proporção relevante de pacientes pediátricos com doenças crônicas como câncer, artrite reumatoide, dor crônica e outras patologias neurológicas (FERREIRA, LIMA, *et al.*, 2011).

De acordo com o *Multiple Sclerosis Council* (NELSON, 2013), a fadiga foi definida como “falta subjetiva de energia mental e/ou física, que é percebida pelo próprio ou pelo prestador de cuidados de saúde como interferindo na atividade usual ou desejada (MACALLISTER, *et al.*, 2012).

A fadiga na EM possui natureza multidimensional devido a uma complexa interação multifatorial (MACALLISTER, *et al.*, 2012). A literatura recente associa a fadiga a mecanismos primários vinculados ao processo inflamatório, disfunção do eixo neuroimunoendócrino, alterações na ativação córtex cerebral e mecanismos secundários como distúrbios do sono, redução da atividade, depressão, ansiedade, alterações psicológicas, dor e uso crônico de medicamentos. Pode ser o primeiro sintoma da esclerose múltipla em aproximadamente um terço dos indivíduos, tendo fundamental importância para o estado geral do paciente (LANGER-GOULD, ZHANG, CHUNG, *et al.*, 2018; CARROL, *et al.*, 2016).

A fadiga foi significativamente relacionada a autorrelato de sintomas depressivos, principalmente com a fadiga cognitiva sendo associado a um desempenho prejudicado de tarefas mentais, como memória, atenção e velocidade de processamento (KOS, KERCKHOFS, *et al.*, 2008).

A prevalência e gravidade da fadiga e sua complexa relação com disfunção cognitiva e depressão foram extensamente investigados em pacientes com EM de início na idade adulta. No entanto, até o momento, há informações limitadas sobre fadiga em crianças e adolescentes com EM e outras doenças desmielinizantes com início na infância (FERREIRA, LIMA, *et al.*, 2011).

Contudo, o principal objetivo do estudo visa estimar a prevalência da fadiga em pacientes pediátricos diagnosticados com doenças desmielinizantes com a finalidade de avaliar o impacto no cotidiano desses pacientes, determinando em quais domínios esse sintoma é mais frequente.

3 Objetivos

3.1. Geral:

2.1.1 Avaliar o grau de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes em seguimento no Hospital da Criança de Brasília e acompanhados no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP)

3.2. Específicos:

3.2.1 Identificar a prevalência de fadiga em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes através da aplicação do Índice Neurológico de Fadiga para Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR).

3.2.2 Correlacionar a gravidade da doença desmielinizante com o grau de fatigabilidade.

3.2.3 Avaliar se há relação entre os domínios da fadiga (físico, cognitivo e qualidade de sono) com as doenças desmielinizantes.

4 Metodologia

4.1 Materiais e Métodos

4.1.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo quantitativo descritivo, transversal e de levantamento de dados.

4.1.2 Período da coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período entre março de 2021 e janeiro de 2022.

4.1.3 Local

A aplicação dos questionários e a coleta de informações iniciais (número de identificação, data de nascimento, idade, sexo, escolaridade, diagnóstico e medicações de uso contínuo) foi feita por meio de entrevista no ambulatório De Doenças Desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB).

4.1.4 Amostra

Pacientes pediátricos de 5 a 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com doenças desmielinizantes e inseridos no Estudo Multicêntrico Observacional para Caracterização da Esclerose Múltipla Pediátrica no Brasil (EMOCEMP).

4.1.5 Critérios de inclusão

Pacientes que estavam previamente inseridos no EMOCEMP ou que foram incluídos no estudo até fevereiro de 2022, que tiveram disponibilidade de comparecer ao HCB.

4.1.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não conseguiram comparecer ao HCB para aplicação dos questionários.

4.1.7 Instrumentos utilizados para a coleta de dados

Foram convocados os pacientes em seguimento no EMOCEMP para aplicação do questionário Índice Neurológico de Fadiga em pacientes com Esclerose Múltipla (NFI-MS/BR).

O *Neurologic Fatigue Index For Multiple Sclerosis* (NFI-MS) é um instrumento específico de avaliação da fadiga em pacientes com esclerose múltipla e foi validado para população brasileira²⁰. Avalia o sintoma de fadiga e é composto por 23 itens, subdivididos em quatro domínios: físico (questões 1 a 8 com escore de 0 a 24 pontos), cognitivo (questões 9 a 12, com escore de 0 a 12 pontos), alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso (questões 13 a 18, com escore de 0 a 18 pontos) e desordem no sono noturno e sonolência (questões 19 a 23, com

escore de 0 a 15 pontos). As perguntas possuem quatro opções de resposta (discordo totalmente, discordo, concordo e concordo totalmente). Na pontuação, o item discordo totalmente tem o valor de 0, discordo valor de 1, concordo valor de 2 e concordo totalmente valor de 3. O escore 0 indica ausência de fadiga, e o escore 3, alta manifestação de fadiga. A soma dos resultados de todos os domínios gera o escore obtido por cada indivíduo que traduz a medida da fadiga podendo variar de 0 a 69 pontos. Para ser considerada a presença de fadiga, é necessário que a soma de todos os domínios apresente um escore maior ou igual a 30 pontos.

4.1.8 Análise de dados

Foi realizado o levantamento de dados estatísticos obtidos do questionário aplicado, codificados utilizando o programa Microsoft-Excel. Posteriormente, foi realizado uma análise descritiva e de associação/correlação por meio do programa IBM/SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*)23,2015.

4.1.9 Considerações éticas

Todos os pacientes e/ou seus responsáveis já participavam do estudo EMOCEMP, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e termo do assentimento.

Dados do CEP:

- Número do parecer: 2.785.586

- CAAE: 61080516.4.1001.5336

4.2 Etapas da pesquisa

Inicialmente foi aplicado o questionário NFI-MS em pacientes acompanhados através do EMOCEMP que foram codificados utilizando o programa Microsoft- Excel. Posteriormente, foi realizado uma análise descritiva e de associação/correlação por meio do programa IBM/SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*)23,2015.

5 Resultados e discussão dos resultados

Foram selecionados 24 pacientes, que estão em seguimento no estudo EMOCEMP e que conseguiram comparecer ao Hospital da Criança de Brasília, para aplicação do questionário. Destes, 29,3% (n=7) são diagnosticados com EM; 25% (n=6) com ADEM; 16,6% (n=4) com mielite transversa; 12,5% (n=3) com neurite óptica (NO); 8,3% (n=2) com Doença causada pelo Anticorpo anti-MOG (MOGAD); 8,3% (n=2) com NMOSD (figura 1). Apesar de não haver estudos suficientes acerca da epidemiologia das doenças desmielinizantes autoimunes, devido à dificuldade diagnóstica e às várias semelhanças entre elas, observa-se uma maior prevalência de EM e ADEM na faixa etária pediátrica em relação aos demais diagnósticos.

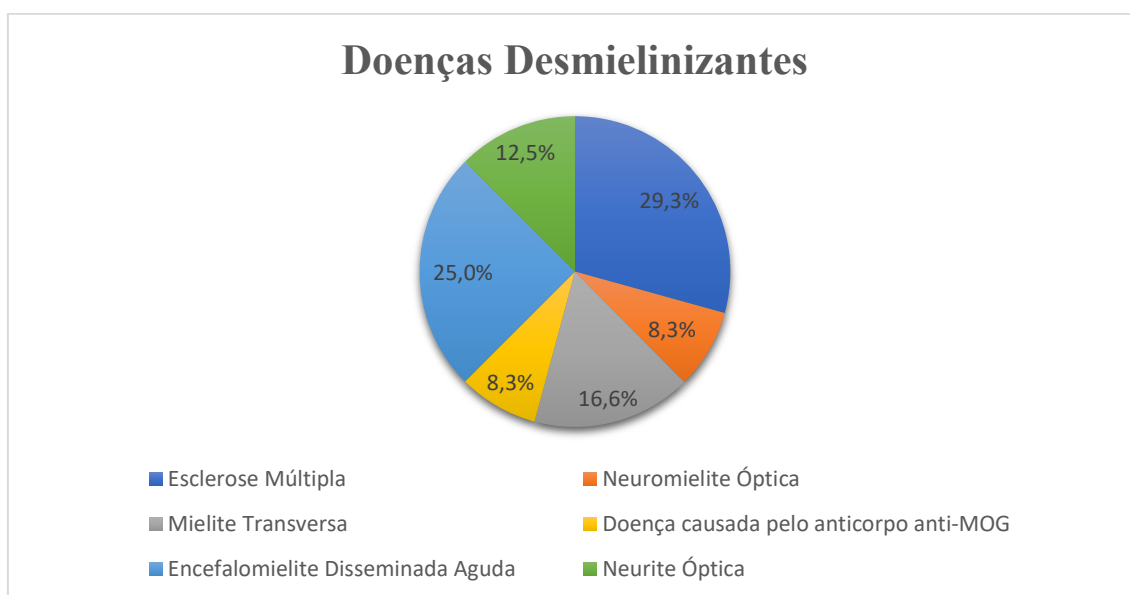


Figura 1. Distribuição do diagnóstico em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

Nos últimos anos, a EM pediátrica tem recebido atenção crescente, desde patogênica à clínica e aspectos terapêuticos. O acúmulo de evidências converge para a demonstração de amplo comprometimento do funcionamento neuropsicológico, com impacto significativo na escola e atividades cotidianas (GORETTI, PORTACCIO, *et al.*, 2012).

Como na EM em adultos, a fadiga é uma das principais queixas e representa um sintoma significativo de preocupação na EM pediátrica, apesar da extensão deste problema não ter sido bem esclarecido, foi documentado um impacto negativo sendo relatada em uma proporção considerável de crianças e adolescentes com EM.

Muitos pacientes com diagnóstico de EM em adultos descrevem a fadiga como o seu fator mais incapacitante, observando que este interfere significativamente no funcionamento diário, sendo responsável por redução nas horas de trabalho e transição de trabalho em tempo integral para o meio período.

Esses problemas não se limitam às formas crônicas de doenças desmielinizantes como a EM, mas também são relatados em crianças após ADEM, embora ocorra a recuperação rápida da função motora após a fase aguda na maioria dos pacientes (LEONTIEN, 2018).

Dentre os pacientes avaliados, observa-se que aproximadamente 58% possuem sintomas que caracterizam a fadiga de acordo com o NFI-MS, possuindo uma pontuação maior

ou igual a 30 (figura 2), destes, 28% possuem EM, e, em menor predomínio, NMOSD (7,2%) e MOGAD (7,2%), provavelmente devido à uma menor prevalência dessas doenças dentre as doenças desmielinizantes (figura 3). Há relatos precisos de fadiga em pacientes pediátricos com EM, documentado em 26-76% dos casos (MCALLISTER *et al.*, 2012).

Em um estudo canadense de crianças com EM e síndromes desmielinizantes monofásicas, foi encontrada uma correlação entre fadiga e atividade física, pacientes com EM eram menos ativos fisicamente do que pacientes com ADEM, uma doença desmielinizante monofásica, com conseqüente diminuição da capacidade de exercício (LEONTIEN, 2018). No presente estudo, tal correlação é corroborada com a pesquisa canadense comparando-se apenas pacientes com EM, em que a fadiga está presente em 57% e com pós-ADEM, presente em 50%. No entanto, comparando-se às demais etiologias, quando se divide os diagnósticos apenas em doenças desmielinizantes monofásicas e multifásicas, observa-se que o resultado não foi estatisticamente diferente ao ser comparado entre os grupos (Tabela 1). Este fato pode ser explicado devido à uma possível subestimação da fadiga pelos pacientes, por não estarem suficientemente cientes dos sintomas ou menos dispostos a relatar seu cansaço. Além disso, a fadiga requer um exame mais aprofundado nesta população devido a seus efeitos potencialmente significativos sobre desempenho acadêmico e desenvolvimento social.

Crianças que experimentaram fadiga relatam mais problemas não apenas no funcionamento físico, mas também no funcionamento emocional, social, escolar e psicossocial. A partir da experiência clínica, observamos que crianças com doenças desmielinizantes vivenciam sofrimento psíquico e dificuldades para enfrentar o diagnóstico ou déficits residuais. É descrito que jovens adolescentes com doenças crônicas sentem sua condição crônica como "perturbadora da vida normal" e percebem "desconforto em seu próprio corpo". As intervenções para esses problemas em doenças desmielinizantes pediátricas não foram avaliadas até o momento. Percepção da doença, aceitação da doença e enfrentamento podem ser áreas potenciais na compreensão do mecanismo de fadiga, atividade física diminuída e capacidade de exercício reduzida (LEONTIEN, 2018).

Uma característica importante da fadiga é que, ao contrário dos outros sintomas (alteração de mobilidade, tremor, etc.), muitas vezes é uma "deficiência invisível". Por essa razão, uma avaliação abrangente da EM pediátrica deve incluir a avaliação de fadiga, além de ser fundamental que essas descobertas sejam comunicadas claramente para a escola, incluindo informações sobre como a fadiga pode interferir na resistência e no funcionamento diário dessas crianças, podendo ser significativo na ausência de deficiências físicas, podendo aumentar ou diminuir ao longo do dia e ser exacerbado pelo calor ou atividades extenuantes de forma mais geral (MCALLISTER, *et al.*, 2009).

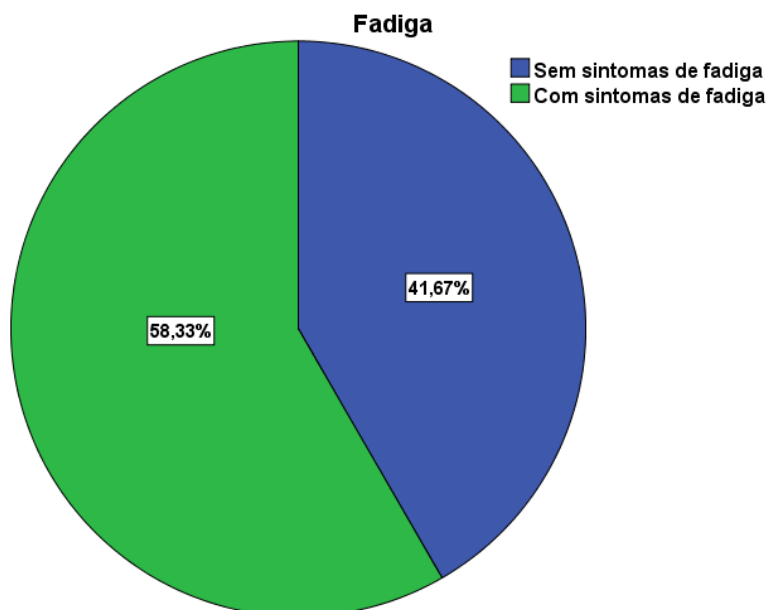


Figura 2. Distribuição da classificação da fadiga em crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

Tabela 1. Análise do resultado do índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla em relação à classificação em multifásica ou monofásica para crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

	Multifásica / Monofásica				P*
	Monofásica		Multifásica		
	Mediana	Amplitude interquartil	Mediana	Amplitude interquartil	
Domínio Físico	8,50	7,00	10,00	6,30	0,625
Domínio cognitivo	5,50	3,50	5,00	3,00	0,796
Domínio sono diurno / descanso	8,00	3,30	8,50	3,00	0,886
Domínio sono noturno	7,00	3,00	7,00	4,30	0,709
Total de pontuação	31,50	13,00	32,50	14,00	0,666

* Teste U de Mann-Whitney.

Em relação à fadiga referente aos domínios verificados através do questionário aplicado (físico, cognitivo, alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso e desordem no sono noturno e sonolência), observa-se que a maior média está associada ao domínio físico. No entanto, quando comparado a pontuação adquirida com o total, em percentual e de cada domínio, observa-se que 50% dos pacientes avaliados, obtiveram predomínio de maior percentual de pontuação no domínio cognitivo, em relação aos demais.

No entanto, é importante ressaltar que esse déficit não foi documentado e diagnosticado nesses pacientes, apesar de haver grande relação entre as doenças desmielinizantes e o déficit intelectual. Há uma prevalência de quase 30% de problemas cognitivos que impactam negativamente na carreira acadêmica e atividades cotidianas dos pacientes (MCALLISTER *et al.*, 2010)

Portanto, como documentado em adultos com EM, parece que a fadiga cognitiva avaliada subjetivamente não está associada à avaliação objetiva do desempenho cognitivo geral, nem com deficiências em um domínio cognitivo específico (GORETTI, PORTACCIO, *et al.*, 2012).

A correlação entre os domínios de fadiga e a idade dos pacientes, observou-se um coeficiente de correlação positivo, diretamente proporcional, ou seja, crianças e adolescentes mais velhos apresentam tendência significativa de ter valores mais altos da pontuação total do índice neurológico de fadiga para Esclerose Múltipla e dos domínios específicos (físico, cognitivo e sono noturno), apresentando sintomas mais graves de fadiga (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de correlação do resultado do índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla e da idade de crianças e adolescentes com doenças desmielinizantes, acompanhados no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) no período entre março de 2021 e março de 2022.

			Idade
rô de Spearman	Domínio Físico	Coeficiente de Correlação	0,581
		P	0,003
		n	24
	Domínio cognitivo	Coeficiente de Correlação	0,455
		P	0,025
		n	24
	Domínio sono diurno / descanso	Coeficiente de Correlação	0,376
		P	0,070
		n	24
	Domínio sono noturno	Coeficiente de Correlação	0,458
		P	0,025
		n	24
Total de pontuação	Coeficiente de Correlação	0,497	
	P	0,013	
	n	24	

6 Conclusões e perspectivas de trabalhos futuros

Os dados analisados confirmam que a fadiga pode afetar uma proporção considerável de pacientes pediátricos com EM e as demais doenças desmielinizantes, embora neste estudo esta proporção foi menor do que em relatórios anteriores. Além disso, observa-se uma correlação com maior pontuação no questionário NFI-MS/BR de fadiga em pacientes pediátricos de maior idade, diversamente ao que é relatado na EM do adulto, em que não é possível obter tal conclusão quando compara-se a gravidade de fadiga com o avanço da idade desses pacientes.

Constata-se ainda que não há associação entre doenças desmielinizantes monofásicas e multifásicas com a gravidade do grau de fadiga, sendo variável dentre estas etiologias. Contudo, é verificado que a fadiga no domínio cognitivo tem maior prevalência em relação aos demais, ainda que não tenha sido obtido uma avaliação objetiva em relação a este sintoma.

Portanto, ressalta-se a importância da análise multidisciplinar dos pacientes com diagnóstico de doenças desmielinizantes, com foco na fadiga e no impacto no funcionamento diário dessa população, uma vez que tal sintoma traz um prejuízo significativo para estes pacientes.

7 Referências

1. AMATO MP, GORETTI B, GHEZZI A, LORI S, ZIPOLI V, MOIOLA L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(13):1134-40.
 2. CARROL S, CHALDER T, et al. Understanding fatigue in paediatric multiple sclerosis: a systematic review of clinical and psychosocial factors. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2016, 58: 229–239
 3. CHITNIS T, GHEZZI A, BAJER-KORNEK B, BOYKO A, GIOVANNONI G, POHL D P, et al. Acute disseminated encephalomyelitis - Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45.
 4. CHITNIS T. Pediatric demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1023-45.
 5. DUIGNAN, S, BROWNLEE W, WASSMER E, et al. **Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment**. *Developmental Medicine & Child Neurology*
 6. Volume 61, Issue 9 p. 1039-1049, 2019.
 7. FERREIRA FO, LIMA EP, VASCONCELLOS AG, LANA-PEIXOTO MA, HAASE VG. Velocidade de processamento, sintomas depressivos e memória de trabalho: comparação entre idosos e portadores de esclerose múltipla. *Psicologia: 10 Reflexão e Crítica*, 24 (2): 367-380, 2011.
 8. GORETTI B, PORTACCIO E, et al. Fatigue and its relationships with cognitive functioning and depression in paediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(3) 329–334.
 9. KOS D, KERCKHOFS E, et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(1):91-100
 10. KRUPP LB TM, AMATO MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013 Sep(10):1261-7
 11. KRUPP LB, BANWELL B, TENEMBAUM S, International Pediatric MSGG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
 12. LANGER-GOULD A, ZHANG JL, CHUNG J, et al. Fatigue and physical functioning in children with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler*. 2018 Jun; 24(7): 982–990
 13. LEONTIEN C C T. Fadiga e funcionamento físico em crianças com esclerose múltipla e encefalomielite aguda disseminada. *Mult Scler*. Junho de 2018; 24 (7): 982–990.
 14. LEONTIEN CCTD, WONG YYM, ZIJP MHVC, HINTZEN RQ, et al. Fatigue and physical functioning in children with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler*. 2018 Jun; 24(7): 982–990.
 15. MACALLISTER WS, CHRISTODOULOU C, MILAZZO M, PRESTON TE, SERAFIN D, KRUPP LB, et al. Pediatric multiple sclerosis: what we know and where are we headed? *Child Neuropsychol* 2012;19:1-22.
 16. MCALLISTER W S, et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 15(12) 1502–1508 ! The Author(s) 2009.
 17. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America
- NELSON W. *Tratado de Pediatria* - Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 19a Edição. Elsevier. 2013.

18. PARRISH J B, et al. Fatigue and Depression in Children With Demyelinating Disorders. *Journal of Child Neurology* 28(6) 713-718, The Author(s) 2012.
19. SWAIMAN KF, FERRIERO DM. AS. Swaiman's Pediatric Neurology 5th Edition. 5 o ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012
20. TARDIEU M, BANWELL B, WOLINSKY JS, POHL D, KRUPP LB. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S8-S11.

8 Anexos

Instruções: Para cada afirmação, responda como você tem se sentido no último mês.

1. Eu fico cansado facilmente.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
2. Às vezes sinto meu corpo fraco.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
3. Meus braços e/ou pernas podem se tornar muito pesados.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
4. Meu corpo não consegue acompanhar o que eu tenho vontade de fazer.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
5. Quanto mais tempo eu levo fazendo alguma coisa, mais difícil ela fica.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
6. Às vezes eu não tenho escolha a não ser parar o que estou fazendo.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
7. Eu fico cansado quase todos os dias.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
8. Eu me sinto fraco mesmo sem ter feito nada.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
9. Às vezes eu tenho que me concentrar muito para fazer coisas simples.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
10. É mais difícil falar quando estou cansado.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
11. Conforme o dia passa, fica mais difícil organizar e realizar minhas atividades.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
12. Esforço mental realmente exige muito de mim.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
13. Eu necessito descansar durante o dia.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
14. Eu necessito dormir durante o dia.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
15. Dormir durante o dia realmente me ajuda.	<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente

16. Eu necessito descansar para continuar minhas atividades.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
17. Eu tento fazer todas as minhas atividades durante a manhã.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
18. Quando vou fazer alguma atividade que exija muito esforço, eu tento descansar ou dormir antes.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
19. Eu sinto como se estivesse há algumas noites sem dormir.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
20. Eu bocejo muito (abro muito a boca quando estou com sono ou cansado).			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
21. Às vezes eu acordo durante à noite sem nenhum motivo.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
22. Quando eu acordo de manhã, sinto que não descansei.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente
23. Frequentemente de manhã, eu não sinto vontade de levantar da cama porque estou com muito sono ou cansaço.			
<input type="checkbox"/> Discordo totalmente	<input type="checkbox"/> Discordo	<input type="checkbox"/> Concordo	<input type="checkbox"/> Concordo totalmente