

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

RAQUEL CANDIDO ALENCAR

**O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA FADIGA E SINTOMAS REFERIDOS
EM INDIVÍDUOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE-
ESTUDO PILOTO.**

São Paulo, SP

2019

RAQUEL CANDIDO ALENCAR

**O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA FADIGA E SINTOMAS REFERIDOS
EM INDIVÍDUOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE-
ESTUDO PILOTO.**

Dissertação apresentada à Universidade Nove
de Julho para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Reabilitação

Orientador: Prof. Dra. Sandra Kalil Bussadori

São Paulo, SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Alencar, Raquel Candido.

O efeito da fotobiomodulação na fadiga e sintomas referidos em indivíduos com esclerose múltipla remitente recorrente– estudo piloto. / Raquel Candido Alencar. 2019. 49 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2019.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Sandra Kalil Bussadori.

1. Esclerose múltipla. 2. Modalidades de fisioterapia. 3. Fadiga. 4. Sintomas da esclerose múltipla. 5. Reabilitação. 6. Photobiomodulation.

I. Bussadori, Sandra Kalil. II. Título.

CDU 615.8

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus minha maior fonte de inspiração e sabedoria. Não sou merecedora de todas as bênçãos recebidas é somente a graça do Senhor para me conceder momentos inesquecíveis e bênçãos imensuráveis.

Aos meus amados pais Raimunda e Cesário, meus maiores exemplos de vida e superação. Jamais teria chegado até aqui sem vocês. Amo vocês!

Ao meu querido esposo Moisés por todo apoio, compreensão e amor que me traz paz e força para lutar. Eu te amo Mô!

À minha querida filha Maria Catarina que chegou para completar minha vida e me fazer sorrir mesmo nas horas em que as lágrimas estão caindo. Te amo filha, quero ser seu exemplo!

À minha família, em especial aos meus irmãos Isaías, Ismael, cunhada Jennypher, tias Cícera e Irene, primos Mariza, Samya e Gabriel. Sempre unidos ao meu lado e principalmente nos últimos 6 meses auxiliando nos cuidados da nossa bebê. Amo está cada minuto com vocês!

À todos os meus professores, em especial aos professores da UNINOVE, pessoas que me inspiraram e transmitiram conhecimento, ferramenta que moldou minha jornada.

Aos pacientes, pessoas abençoadas que mesmo enfrentando as limitações que a doença impõe não desistem e contribuem para a ciência. Agradeço pela confiança e disponibilidade!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori por toda paciência, motivação e conhecimentos transmitidos. Sou sua admiradora! Agradeço a Deus por colocá-la em minha vida. Não foram dias fáceis, mas seus incentivos não me deixaram desistir. Obrigada pelo exemplo de mulher bem sucedida.

À Profa. Tamiris, sem você eu não teria conseguido! Obrigada por todos os ensinamentos, dedicação com a pesquisa e por não desistir de mim.

Aos alunos de iniciação científica que se dedicam para o crescimento da ciência.

À querida colega de turma Mara, amiga que irei levar do mestrado para a vida! Obrigada por sempre ouvir minhas lamentações e me fazer lembrar que com café e sorriso tudo fica melhor.

Aos meus Superiores Hierárquicos do Hospital Militar de São Paulo, em especial a querida Ten Juliana Macedo, por me ajudarem ajustando meu horário de trabalho o que me permitiu concluir as aulas.

À UNINOVE pelo oportunidade de estudar desde da minha graduação fornecendo um ensino de qualidade.

Aos irmãos de fé pelas orações feitas ao meu favor. Como disse Jesus “Tudo é possível ao que crê”. (Marcos 9:23).

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença auto imune do sistema nervoso central, caracterizada por inflamação e destruição da bainha de mielina. A fadiga é um dos principais sintomas apresentados pelos pacientes, interfere na qualidade de vida e possuem poucas opções de tratamento. A fotobiomodulação é utilizada em diversas condições inflamatórias e pode ser benéfica no tratamento da fadiga na esclerose múltipla. **Objetivo:** Realizar um estudo piloto para analisar o efeito da fotobiomodulação no tratamento de fadiga e sintomas referidos por pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. **Método:** Os participantes foram recrutados no ambulatório integrado de saúde da UNINOVE, randomizados e alocados em dois grupos: Grupo 1, aplicação na região sublingual; Grupo 2, aplicação na artéria radial. A fadiga foi analisada pela escala modificada do impacto da fadiga. Além disso, cada participante descreveu quais sintomas mais limitantes eles apresentaram nos últimos 3 meses e quais observaram melhora nos últimos dias. O protocolo foi realizado 2 vezes na semana durante 3 meses. **Resultados:** Os escores da escala modificada de impacto da fadiga apresentaram redução significativa após tratamento no grupo 1 ($p < 0,05$) e discreta diminuição no grupo 2 ($p > 0,05$), análise através do teste Mann-Whitney. Os sintomas citados nas avaliações foram: fadiga, cefaleia, dor muscular e parestesia. Destes, fadiga apresentou melhora significativa ($p < 0,05$) após tratamento. **Conclusão:** A fotobiomodulação pode ser um recurso viável na gestão da fadiga em pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente, pois a aplicada na região sublingual diminuiu significativamente os escores da escala de avaliação utilizada e ambas as aplicações diminuíram a fadiga relatada pelos pacientes, embora dor muscular, cefaleia e parestesia não apresentaram melhora com o tratamento proposto.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Modalidades de fisioterapia, fadiga, sintomas da esclerose múltipla, reabilitação, photobiomodulation.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system, characterized by inflammation and destruction of the myelin sheath. Fatigue is one of the main symptoms noticed by patients, impacts with quality of life and has few treatment options. Photobiomodulation is used in a variety of inflammatory conditions and may be beneficial in the treatment of multiple sclerosis fatigue. Objective: To conduct a pilot study to analyze the effect of photobiomodulation in the treatment of fatigue and symptoms reported by patients with recurrent remitting multiple sclerosis. Method: Participants was recruited from UNINOVE integrated health outpatient clinic, randomized and allocated into two groups: Group 1, sublingual application; Group 2, radial artery application. Fatigue was analyzed by the modified fatigue impact scale. In addition, each participant described which more limiting symptoms they had over the past 3 months and which ones observed improvement in the last days. The protocol was performed twice a week for 3 months. Results: Modified fatigue impact scale scores showed significant reduction after treatment in group 1 ($p < 0.05$) and slight decrease in group 2 ($p > 0.05$), analysis by the Mann-Whitney test. The mentioned symptoms in the evaluations was fatigue, headache, muscle pain and paresthesia. Of these, fatigue and muscle pain showed significant improvement ($p < 0.05$) after treatment. Conclusion: Photobiomodulation could be a viable resource in the management of fatigue in people with recurrent remitting multiple sclerosis, because the applied in the sublingual region significantly decreased the scores of the assessment scale used and both applications decreased the fatigue reported by patients, although muscle pain, headache and paresthesia did not improve with the proposed treatment.

Keywords: Multiple sclerosis, Physical therapy modalities, fatigue, multiple sclerosis symptoms, rehabilitation, photobiomodulation.

SUMÁRIO

1.	Contextualização	12
1.1.	Esclerose Múltipla	12
1.2.2.	Dor muscular e cefaleia	16
1.2.3.	Parestesia	17
1.3.	Tratamento da EM	17
1.3.1.	Tratamento medicamentoso	17
1.3.2.	Reabilitação	19
1.3.3.	Adesão ao tratamento	19
1.4.	Fotobiomodulação	20
1.5.	Justificativa	22
2.	Objetivos	22
2.1.	Geral	22
2.2.	Específicos	22
3.	Metodologia	23
3.1.	Delineamento do estudo	23
3.2.	Randomização	24
3.3.	Avaliação inicial	24
3.4.	Escala Modificada do Impacto da Fadiga - EMIF	25
3.5.	Protocolo da fotobiomodulação	25
3.6.	Protocolo de exercícios de fisioterapia	29
3.7.	Avaliação final	29
4.	Resultados	31
4.1.	Escala Modificada de Impacto da Fadiga	32
4.2.	Relatos dos pacientes	33
4.2.2.	Fadiga	34
4.2.3.	Cefaleia	34
4.2.4.	Parestesia	35
6.	Conclusão	39
7.	Referências:	40
8.	Anexos:	46
	Anexo- 1 TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:	46
	Anexo – 2 Escores da EDSS	49
	Anexo - 3 Escala Modificada do Impacto da Fadiga (EMIF)	50
	Anexo 4 Questionário de avaliação fisioterapêutica	52

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Parâmetros da fotobiomodulação.....	27
Tabela 2 – Caracterização da amostra.....	31
Quadro 1 – Características das medicações.....	17
Quadro 2 – Resumo dos parâmetros encontrados na literatura.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. -. Equipamento utilizado para aplicação do laser.....	26
Figura 2. -. Equipamento utilizado para aferir a potência do laser.....	26
Figura 3. -. Posicionamento no paciente para aplicação da FBM.....	26
Figura 4. -. EMIF.....	32
Figura 5. -. Dor muscular	33
Figura 6. -. Fadiga	34
Figura 7. -. Cefaleia	34
Figura 8. -. Parestesia	35

LISTA DE ABREVIATURAS

EM - Esclerose múltipla

SNC - Sistema nervoso central

LCR - líquido cefalorraquidiano

EMRR - Esclerose múltipla remitente recorrente

EDSS - Escala de incapacidade funcional expandida

BHE - Barreira hematoencefálica.

TNF - α - Fator de necrose tumoral alfa

INF - γ - Interferon gama

IL - Interleucina

ON - Óxido nítrico

ERO - Espécie reativa de oxigênio

EMIF - Escala modificada do impacto da fadiga

FBM - Fotobiomodulação

EAE - Encefalomielite autoimune experimental

ATP - Trifosfato de adenosina

CCO - Citocromo - C - oxidase

ON - Óxido nítrico

ILIB - Irradiação intravenosa do laser

1. Contextualização

1.1. Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central (SNC), neurodegenerativa, inflamatória e autoimune. É caracterizada por eventos que envolvem inflamação, desmielinização e lesão axonal. Sua etiologia é complexa, multifatorial, inclui fatores ambientais e genéticos, porém não é totalmente compreendida. Sabe-se entretanto, que fatores como tabagismo e infecção pelo vírus Epstein-Barr podem ter relação etiológica¹.

O diagnóstico desta condição é realizado pela avaliação clínica, com registro de episódios recorrentes de desmielinização, achados no exame de imagem e a presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR). Surge principalmente entre de 20-40 anos de idade, com maior incidência no gênero feminino¹.

A doença se manifesta de forma variável. A forma clássica é o surgimento de sintomas clínicos recorrentes acompanhados de recuperação total ou parcial, chamada de Remitente Recorrente (EMRR). Quando os sintomas progridem lentamente durante um tempo sem períodos de remissão chama-se de secundariamente progressiva e quando a doença se manifesta de forma grave, progressiva e irreversível postula-se como primariamente progressiva².

Para acompanhar a progressão da doença é utilizado uma escala chamada Expanded Disability Status Scale (EDSS), traduzido para o Português Escala de Incapacidade Funcional Expandida. Trata-se um método para quantificar e monitorar a incapacidade funcional. É considerada padrão ouro e composta por avaliação neurológica das funções piramidais, cerebelar, tronco encefálico, sensitivas, vesicais, visuais, mentais e locomoção. A pontuação é dada de 0 a 10 e quanto maior a pontuação maior a gravidade e incapacidade³.

Por um motivo ainda não compreendido, indivíduos geneticamente suscetíveis desenvolvem alterações nas células de defesa e passam a agredir o SNC. Os linfócitos T, são células do sistema imune periférico, passam a reconhecer a mielina como um antígeno, atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e

desencadeiam um processo inflamatório causando lesão na bainha de mielina o que dificulta a condução do impulso nervoso⁴.

Durante o processo inflamatório as células Th1, subgrupo dos linfócitos T, liberam citocinas pró inflamatórias como interleucina (IL) 2, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interferon gama (IFN- γ) que atuam na gênese da lesão⁵. Em contrapartida, as células Th2 liberam agentes anti-inflamatórios como as IL-4, 5 e 10 para combater a inflação⁵. Na EM, as células Th1 são estimuladas e ampliam a produção dessas substâncias proinflamatórias enfraquecendo a BHE, invadem o SNC ativando a micróglia, que também irá produzir substâncias inflamatórias além de degradar a mielina⁶.

A micróglia após ser ativada pela célula TH1, produzem uma quantidade expressiva de óxido nítrico (ON). Este em baixa concentração em condições normais no SNC realiza vasodilatação e facilita as transmissões sinápticas. Entretanto, as citocinas inflamatórias estimulam a produção dessa substância causando danos axonais e inflamação sistêmica⁷.

Especificamente, o ON é suscetível de causar danos quando entra em contato com espécies reativas de oxigênio (EROS). EROS são produtos do metabolismo de seres expostos ao oxigênio e na presença de alguma desordem química, como aumento do ON, ocorre desregulação e resulta em estresse oxidativo. Este fenômeno acontece quando a velocidade de formação de EROS ultrapassa a proteção realizada pelos mecanismos antioxidantes, desencadeando assim, efeitos deletérios que provocam lesões no SNC^{7,8}.

Outro fator complicante da patogenia da EM é a ação do glutamato, aminoácido abundante no SNC que age como neurotransmissor excitatório, porém, sua desregulação causa um fenômeno chamado excitotoxicidade. Durante o desenvolvimento da lesão os oligodendrócitos, células especializadas em formar mielina, iniciam um processo de fagocitose dos substratos da degradação e realizam reparação da mielina mesmo que parcial, fase caracterizada por períodos de recuperação parcial ou total dos sintomas. Contudo, a excitotoxicidade causa morte dos oligodendrócitos interrompendo a remielinização⁹.

Diversas regiões do SNC podem ser afetadas. A substância branca é a principal, porém regiões corticais e a substância negra também podem ser atingidas, além da medula espinhal^{2,9}. As lesões provocam uma diversidade de alterações clínicas características, tais como: fraqueza muscular, incontinência

urinária, alterações sensoriais, comprometimento cognitivo, dor muscular, déficit de equilíbrio e visuais, cefaleia, espasticidade, parestesia, fadiga, neuralgia do trigêmeo, distúrbios do sono, depressão, entre outros sintomas a depender da região comprometida^{10,11}.

1.2. Sintomas

A EM é uma das principais doenças de jovens adultos e resulta em um enorme impacto pessoal, social e econômico por ocorrer em uma fase ativa do ser humano. Alguns sintomas estão extremamente ligados às limitações apresentadas, possuem incidência alta e frequentemente são apontados como causa de queda na qualidade de vida, limitação para realizar atividade física e incapacidade laboral¹⁰.

1.2.1. Fadiga

A fadiga é um termo complexo que envolve diversos fatores, mas pode ser definida como uma sensação subjetiva, inespecífica, percebida como um comprometimento agudo na capacidade de produzir e/ou manter força durante a realização de uma tarefa¹². Ou seja, é uma falta subjetiva de energia física ou mental que interfere nas atividades de vida diária^{10,13}. Este sintoma reflete expressivamente na qualidade de vida e está presente em aproximadamente 90% dos portadores de EM¹⁴.

Trata-se de um sintoma que apresenta características físicas como incapacidade de realizar tarefas diárias, fraqueza muscular, fala arrastada; e cognitivas, quando apresenta dificuldade de pensar, diminuição da função cognitiva, alteração no tempo de resposta a um estímulo. Ele pode ser o sintoma inicial, preceder a um surto, ocorrer de forma transitória ou persistir ao longo do tempo¹⁵.

A fisiopatologia da fadiga não está totalmente explicada. Uma teoria comum diz que os danos aos nervos e a bainha de mielina interferem na condução dos sinais elétricos responsáveis pelo controle do movimento e do funcionamento cognitivo¹⁵. Sabe-se também, que o aumento de temperatura está diretamente relacionado ao desencadeamento desse sintoma, provavelmente porque o calor interfere na condução nervosa¹⁴.

A relação entre a fadiga e marcadores inflamatórios foram analisadas em alguns estudos¹⁴. O TNF α , um dos principais mediadores inflamatórios, apresentou associação com fadiga em um estudo realizado com 37 pessoas¹⁶. Em uma avaliação entre 20 pacientes com EM e fadiga e 20 sem fadiga foi observado maior produção de interferon gama, um agente de resposta inflamatória, nos pacientes com fadiga¹⁷. A interleucina 1 beta (IL-1 β) foi relatada como um preditor de fadiga na EMRR em um estudo com 116 pacientes e 51 controles saudáveis¹⁸.

Presume-se que outros mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da fadiga, tais como: alterações neuroendócrinas; modificações nas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas; redução da propagação do potencial de ação por conta da desmielinização das fibras; redução da capacidade oxidativa resultante do descondiçãoamento físico^{14,19}.

Outros sintomas podem ter correlação com a fadiga tais como distúrbio do sono, depressão, dores musculares e limitação da mobilidade. A presença de doenças como anemia, apneia do sono, endocrinopatias, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e câncer também podem ser a causa ou fator complicador da fadiga além de efeitos colaterais de múltiplos fármacos como analgésicos, relaxantes musculares, anti-inflamatórios, hormonoterapia, anti-histamínicos, antidepressivos, anti-hipertensivos^{19,20}. O tratamento com Interferon beta, agente imunomodulador da EM, pode ter a fadiga como efeito secundário. Os doentes que mudaram esta medicação para Glatirâmer relatam diminuição significativa do nível de fadiga²¹. O conhecimento de tais fatores é importante para realizar o diagnóstico diferencial.

Para mensurar este sintoma é utilizado auto questionários com escalas padronizadas. Dentre elas, a Escala Modificada do Impacto da Fadiga (EMIF) se destaca quando o objetivo é investigar o impacto da fadiga nas funções físicas, mentais e psicossociais. Esta escala é validada para a população brasileira e recomendada para prática clínica e pesquisa²².

Existe poucas opções de tratamento medicamentoso para fadiga. A Amantadina e umas das principais medicações, porém pode manifestar reações adversas tais como livedo reticular, hipotensão ortostática, edema periférico, cefaleia, tontura, náusea e insônia²³. Outra alternativa é o Modafinil, porém pode causar ansiedade, dor de cabeça, tontura, náusea, hipertensão, palpitações e

insônia e Pemolina foi associada à toxicidade hepática o que limitou seu uso e a tornou uma escolha pouco atraente²⁴.

As medidas não farmacológicas de tratamento incluem exercícios físicos de baixo impacto, terapia comportamental, estratégias de conservação de energia, medidas de arrefecimento do ambiente circulante, entre outras estratégias apresentadas na literatura^{10,24}. Entretanto, a eficácia do tratamento para fadiga trata-se, primeiramente em identificar possíveis causas, tendo em vista que, quando se trata de causas secundárias o tratamento deverá ser direcionado para os sintomas subjacentes.

1.2.2. Dor muscular e cefaleia

A dor está presente em 75% dos pacientes e 30% do tratamento sintomático que estes pacientes recebem é para dor²⁵. A cefaleia e a dor muscular são frequentemente citadas como fatores limitantes e causam sofrimento e desconforto²⁶.

Define-se dor como uma sensação desagradável de graus variáveis e está associada a possíveis danos teciduais. É classificada como somática, nociceptiva, visceral e neuropática. A dor nociceptiva é uma resposta fisiológica a um estímulo enviado por nociceptores de qualquer tecido do corpo. Ou seja, é um aviso do organismo que desencadeia reflexos como resposta a um possível dano. Já as lesões do sistema nervoso central ou periférico são causas de dor neuropática²⁴.

Na EM a dor costuma ser neuropática, como neuralgia do trigêmeo e musculoesquelética, por conta de espasmos tônicos dolorosos e secundária a espasticidade e disfunção muscular. A causa principal pode ser as lesões axonais desmielinizantes em áreas que apresentam receptores de dor²⁷.

A cefaleia também é considerada uma dor neuropática. Ela se apresenta de forma tensional ou enxaqueca e pode ter como causa, além da inflamação, efeitos adversos de medicações imunomoduladoras para tratamento da doença como os Interferons. A presença de placas escleróticas no mesencéfalo também pode ter relação com o desenvolvimento da enxaqueca²⁷.

O tratamento para tais dores é realizado por fármacos que em sua maioria são desenvolvidos para outras doenças, como os antiepiléticos, mas apresentam benefícios na gestão da dor. Entretanto, podem apresentar efeitos colaterais como

sonolência, vertigem, bradicardia, fadiga, erupções cutâneas, náuseas, entre outros²⁵⁻²⁷.

1.2.3. Parestesia

A parestesia é uma sensação anormal cutânea, subjetiva relatada como uma sensação de formigamento sentida sem a presença de um estímulo externo. Causa um impacto importante na vida e está presente em cerca de 87% dos casos de EM. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo e, dependendo da região, causa outros sintomas limitantes, por exemplo, a parestesia na língua causa alterações na fala e deglutição²⁸.

1.3. Tratamento da EM

1.3.1. Tratamento medicamentoso

O tratamento médico tem por objetivo reduzir as recaídas e controlar ou diminuir os danos causados pelos surtos, tendo em vista que uma terapêutica para cura definitiva da doença ainda não foi encontrada^{2,10,28}.

As medicações atualmente disponíveis são classificadas em imunomoduladoras ou imunossupressoras e são divididas em duas linhas. A primeira linha é composta por Interferon Beta, Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida e Dimetil Fumarato. O Fingolimod, Natalizumab e o Alemtuzumab compõem a segunda linha. Entretanto, unicamente os medicamentos ainda não são capazes de trazer todos os benefícios esperados e alguns medicamentos apresentam efeitos colaterais, além do custo elevado^{5,10,28}. Reações à infusão como dor, rubor e edema são frequentes nas medicações injetáveis. O quadro 1 aponta as principais ações e efeitos colaterais das medicações.

Quadro 1. Características das medicações utilizadas no tratamento de EM.

Medicação	Principais Ações	Efeitos colaterais
<ul style="list-style-type: none"> • Interferon Beta (1a e 1b) 	Inibe proliferação de linfócitos T, diminui síntese de citocinas Th1 e aumenta de Th2.	Depressão, gripe, fraqueza, fadiga, leucopenia.
<ul style="list-style-type: none"> • Acetato de Glatirâmer 	Induz resposta de Th2, exerce efeito neuroprotetor.	Rubor facial, desconforto torácico, dispneia, palpitações, taquicardia e ansiedade.
<ul style="list-style-type: none"> • Teriflunomida 	Reduz inflamação atuando sobre as células do sistema imune.	Infecção das vias respiratórias superiores, leucopenia, náusea, diarreia.
<ul style="list-style-type: none"> • Dimetil Fumarato 	Atua no estresse oxidativo.	Rubor e distúrbios gastrointestinais.
<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod 	Bloqueia a saída de linfócitos do seu local de origem.	Bradycardia (primeira dose), hipertensão, broncoespasmo, infecções oportunistas.
<ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab 	Evita a entrada de linfócitos no SNC.	Tontura, náusea, urticária, leucoencefalopatia multifocal progressiva, alterações comportamentais e neuropsicológicas.
<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab 	Diminuição de linfócitos T e B, monócitos macrófagos e alguns granulócitos.	Púrpura trombocitopênica autoimune, leucopenia, tireoidite e infecção por herpes vírus.

1.3.2. Reabilitação

A reabilitação através de uma equipe multidisciplinar faz parte do tratamento e, juntamente com a medicação, tem por objetivo reduzir o grau de incapacidade e os efeitos deletérios da inatividade física. Exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular, atividades de relaxamento e treino de equilíbrio, hidroterapia, entre outras, são atividades comumente realizadas. Embora, um programa de reabilitação funcional associado a recursos físicos com protocolo bem elaborado, grau de reprodutividade e significância ainda é especulação na literatura^{28,29}.

Neste contexto novas pesquisas são desenvolvidas e recentemente, estudos apontaram bons resultados da fotobiomodulação (FBM) em doenças inflamatórias como artrite reumatoide e EM^{11,30,31}, doenças do SNC como o acidente vascular encefálico, Alzheimer, traumatismo crânio encefálico, lesão medular e doença de Parkinson, entre outras doenças³²⁻³⁵. Especificamente, a FBM apresentou efeitos positivos em estudo realizado em modelo experimental de EM chamado encefalomielite autoimune experimental (EAE)³⁶.

1.3.3. Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento entre os portadores de EM é afetada por vários fatores. O correto uso das medicações ainda é baixo e está associada a medidas sociais, físicas e cognitivas. O alto custo e a indisponibilidade dos medicamentos fornecidas aos pacientes, bem como os efeitos adversos de algumas medicações também limitam a adesão ao tratamento³⁷.

Quanto a participação em um programa de reabilitação a adesão também é baixa e os pacientes enfrentam diversas dificuldades como, deficiência no serviço de transporte para pessoas portadoras de necessidades especiais, obstáculos encontrados no acesso às sessões de fisioterapia e frequente necessidade de um cuidador para acompanhar o deslocamento. Além desses fatores, a ansiedade, depressão e a motivação também influenciam. Assim, a duração do programa de reabilitação, adaptações, um programa individualizado de acordo com as necessidades, percepção de melhora clinicamente significativa por parte dos doentes são atrativos para a permanência em um programa de reabilitação³⁸.

1.4. Fotobiomodulação

Trata-se do uso terapêutico de LASER (*Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation*) que traduzido para o Português significa luz amplificada pela emissão de radiação estimulada. Consiste em luz produzida artificialmente pela ativação de elétrons em repouso presentes em uma fonte de energia. É um estímulo que proporciona bioestimulação ou bioinibição dependendo dos parâmetros dosimétricos e das condições do tecido a ser aplicado. Bioestimulação é um fenômeno em que ocorre uma reação fotoquímica em nível celular capaz de desencadear uma sequência de alterações celulares que resultam em, entre outros fatores, aumento do metabolismo e ativação mitocondrial, podendo estimular a regeneração celular^{11,34}. Este fenômeno é interessante para tratamento de diversas afecções em que ocorre deterioração das estruturas celulares como na EM e sua utilização é segura pois não produz calor e nenhuma mudança brusca celular³².

Dentre os benefícios da FBM estão a modulação de processos inflamatórios por estimular liberação de citocinas anti-inflamatórias; redução de marcadores do estresse oxidativo pelo aumento de mecanismos antioxidantes; aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP), estimulação de cicatrização, angiogênese e evita morte de células e tecidos³⁴. Assim, possivelmente, na presença de inflamação, a FBM exerce uma ação anti-inflamatória e na ausência desta atua nos mediadores pró inflamatórios que irão remodelar os tecidos. Outro fator importante da FBM é a regulação de cálcio intracelular evitando morte de neurônios causada por toxicidade⁸.

O cromóforo citocromo C oxidase (CCO), o IV da cadeia respiratória mitocondrial, é um importante receptor de luz infravermelha. Ao absorver fótons ele ativa a produção de ATP, altera o potencial da membrana mitocondrial e podem levar ao aumento da síntese proteica, proliferação celular e desencadear uma resposta anti-inflamatória^{28,33}. Além do CCO a hemoglobina e a mioglobina também são fotorreceptores, assim, tecidos ricos nesses componentes podem se beneficiar dos efeitos da FBM³⁹. Outro fator relevante causado a partir da absorção de energia pelo CCO é a dissociação do óxido nítrico (ON) que atua como vasodilatador local e otimiza a oxigenação⁴⁰.

O fóton uma vez absorvido, embora a energia sofra uma dispersão nos tecidos, penetra profundamente e pode circular através da corrente sanguínea e do sistema linfático e ser atraído por agentes inflamatórios distantes da região aplicada. A depender dos parâmetros, a FBM pode ser uma alternativa para tratamento de doenças inflamatórias do SNC, porém este efeito sistêmico ainda não está bem elucidado⁴¹.

Algumas pesquisas foram realizadas e apresentaram bons resultados. O efeito do laser aplicado na região sublingual foi testado em um estudo em pessoas com artrite reumatoide juvenil e apresentou melhora da dor e redução da limitação na amplitude de movimento em articulações, melhorando a qualidade de vida³⁰. A aplicação em pontos de acupuntura em outro estudo reduziu os índices de depressão, porém este resultado pode ter influência dos efeitos da acupuntura tradicional⁴².

A irradiação intravascular do laser (ILIB), realizada no sangue através de uma agulha intravenosa ou aplicação transcutânea na pele é empregada com o objetivo do efeito terapêutico se difundir na corrente sanguínea possibilitando um efeito sistêmico. O ILIB foi utilizado em 20 pacientes com EM que apresentaram melhora na qualidade de vida após irradiação intravenosa com uma energia de 5 mW e comprimento de onda de 658 nm³¹.

Experimentos em EAE apontam resultados promissores³⁵. Um estudo foi capaz de modular a resposta inflamatória e melhorar a progressão da doença⁴. Outro estudo investigou os efeitos da irradiação de 670 nm e foi observado redução da gravidade da doença através da diminuição de citocinas pró inflamatórias (IFN- γ e TNF- α) e aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10)³⁶.

Estudos apontam que a FBM ocorre com laser de baixa intensidade com comprimento de onda entre 632-1064 nm. Especificamente, entre 600 a 700 nm luz vermelha e 770 a 1200 nm luz infravermelha são utilizadas em pesquisas clínicas, embora outros tamanhos também são empregados. Quanto maior o valor maior a penetração nos tecidos pois o efeito de espelhamento é diminuído. Entretanto, determinados comprimentos podem causar bioinibição celular⁴¹.

Os parâmetros são relevantes para obter o efeito de bioestimulação. Além do comprimento de onda outros parâmetros são importantes, tais como: tempo, frequência e área de aplicação; diâmetro da ponteira de entrega do aparelho; modo de aplicação; quantidade de energia e de pontos irradiados; potência, que é a

quantidade de energia pela unidade de tempo e expressa a quantidade de prótons; irradiância; densidade de potência que é a potência do laser pela área irradiada; exposição radiante, quantidade de energia em uma determinada superfície ou seja é a irradiância pelo tempo de exposição, também chamada de densidade de energia ou fluência; número e frequência de sessões⁴¹.

Assim, este trabalho se propõe estudar o efeito da FBM no tratamento de fadiga e sintomas referidos por portadores de EMRR.

1.5. Justificativa

Atualmente, os fármacos disponíveis para a EM são úteis na redução e controle das recaídas, mas as terapêuticas para sintomas como fadiga e dor são parcialmente eficazes. Sendo assim é de extrema importância o desenvolvimento de estratégias não farmacológicas para complementar o tratamento^{28,30}. A FBM é uma técnica segura, utilizada no tratamento de diversas doenças inflamatórias e do SNC, acelerar processos cicatriciais e aliviar dor, como mostram alguns estudos^{5,10,11}. Entretanto, a literatura é escassa em trabalhos mostrando os possíveis efeitos desta modalidade na titulação da fadiga e outros sintomas apresentados pelos pacientes, tornando relevante a investigação dos benefícios deste recurso na melhora funcional.

2. Objetivos

2.1. Geral

Avaliar o efeito do tratamento com FBM na fadiga em pessoas com EMRR em um estudo piloto.

2.2. Específicos

- Comparar o efeito da terapia com FBM na região sublingual e na artéria radial.

- Analisar o efeito do tratamento na queixa principal apresentado pelos participantes.

3. Metodologia

Este é um estudo piloto realizado no ambulatório integrado de saúde da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Foi respeitada as normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos (resolução número 466/2012), submetido e aprovado no Comitê de Ética em pesquisa da UNINOVE com número de parecer: 2.423.75). Os participantes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para autorização da participação na pesquisa (Anexo 1). O protocolo deste estudo foi registrado na Clinical Trials (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03360487).

3.1. Delineamento do estudo

Foi realizada uma seleção por telefone com os pacientes que se encontravam em tratamento ou na lista de espera do ambulatório integrado de saúde da UNINOVE. Em seguida foi realizada uma avaliação inicial com os que se enquadraram nos critérios de elegibilidade. Após a assinatura do TCLE foi realizado o protocolo proposto e depois uma avaliação final. Além do protocolo de FBM todos realizaram o protocolo de fisioterapia e permaneceram fazendo uso da medicação habitual. Os participantes foram recrutados segundo os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão:

- Esclerose múltipla remitente recorrente;
- Idade: 18 a 60 anos;
- Estar sob tratamento farmacológico;
- Capaz de compreender responder estímulos verbais;
- EDSS até 6;

Critérios de Exclusão:

- Possuir outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras;
- Insuficiência cardíaca, respiratória, renal ou hepática;
- Síndrome da imunodeficiência adquirida;
- Gestantes.

A EDSS (Anexo 2) é uma escala composta por avaliação neurológica, comumente utilizada na prática clínica sendo aplicada por profissional qualificado. As funções avaliadas pontuam de 0 a 10 e refletem o grau de incapacidade principalmente na habilidade de deambular. A pontuação 6 o paciente apresenta assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte³. Os participantes da pesquisa apresentaram esta avaliação realizada por um médico neurologista e foi confirmada através de entrevista e testes específicos para avaliação de cada sistema funcional.

3.2. Randomização

Os indivíduos selecionados foram randomizados através de um sorteio com envelopes selados e alocados em dois grupos. Grupo 1 recebeu aplicação sublingual e Grupo 2 aplicação realizada na região da artéria radial.

3.3. Avaliação inicial

Na primeira avaliação foi aplicado um questionário de avaliação fisioterapêutica que faz parte da anamnese realizada na clínica integrada da UNINOVE em pacientes com patologias neurológicas (Anexo 4) e a escala EMIF.

Durante esta avaliação para saber a queixa principal foi realizada a seguinte pergunta: *Quais sintomas mais limitantes você apresentou nos últimos 3 meses?*

Foi solicitado aos participantes citarem apenas os sintomas que eles atribuíam a doença em estudo. Ou seja, a causa destes sintomas não poderiam ser, por exemplo, alguma afecção oportunista como gripe ou qualquer outra situação

conhecida, como uma dor muscular após uma queda. Também foi explicado que sintoma limitante poderia ser qualquer sensação adversa causadora de incômodo e limitação para realizar atividades de vida diária.

É importante destacar que as respostas não foram direcionadas, ou seja, os participantes foram livres para relatar qualquer sintoma. Todas as respostas foram anotadas e analisadas em um segundo momento.

Os seguintes sintomas foram relatados: Fadiga, déficit de equilíbrio, fraqueza muscular, dor muscular, cefaleia, incontinência urinária, formigamentos, déficit de sensibilidade, espasticidade, problemas de memória e atenção.

3.4. Escala Modificada do Impacto da Fadiga - EMIF

A EMIF (Anexo 3) é um questionário com linguagem simples, clara, compreensível e apresenta fácil aplicação. É composta por 21 questões, avalia o sujeito de forma multidimensional através das funções cognitivas (10 itens), físicas (9 itens) e psicossociais (2 itens). A pontuação total varia de 0-84. Valores ≥ 38 representam fadiga²².

Em sala climatizada, sem interferência de ruídos, os participantes sentados confortavelmente em uma cadeira com apoio de braço, leram e responderam cada item na presença de um avaliador pronto para esclarecer eventuais dúvidas. Foi explicado previamente que tratava-se de escala para avaliar fadiga, sensação de cansaço físico e perda de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos. Foi solicitado marcar um único número que melhor indica com que frequência a fadiga os afetou nas últimas 4 semanas e orientado que as frequências ascende de nunca, raro, poucas vezes, muitas vezes e sempre, com pontuação de 0 a 4.

3.5. Protocolo da fotobiomodulação

O protocolo foi desenvolvido a partir de artigos que utilizaram esta modalidade terapêutica em modelos experimentais, ensaios clínicos com doenças inflamatórias e em células do SNC^{4,8,11,30,31,32,33,34}. Tais artigos foram identificados a partir de uma pesquisa pelo título e resumo. Os artigos que não foram pertinentes aos objetivos da pesquisa foram excluídos e com base nos artigos selecionados foi

realizada uma análise dos parâmetros utilizados e após isso foi criado um protocolo inicial (Quadro 2).

Quadro 2. Resumo dos parâmetros encontrados na literatura

Autores, ano	Potência (mW)	Tempo (seg)	Exposição radiante (J/cm²)	Energia Total (J)	Comprimento de onda (nm)	Tipo de estudo
Muili et al. 2013	2100	180	5	375	670	In vivo
Muili et al. 2012	2100	180	5	375	670	In vitro
Gonçalves et al. 2015	30	20	10	0,6 J	660	In vivo
Gonçalves et al. 2015	70 W	20	3		904	In vivo
Kubsik et al. 2016	50	30	-	3	650	Ensaio Clínico
Song et al. 2012	64.6	-	-	-	632.8	In vitro
Allioaie et al. 2014	-	-	-	-	635,	Ensaio clínico
Wong-Riley et al. 2005	-	70	4	-	830	In vitro
Wong-Riley et al. 2005	-	70	4	-	880	In vitro
Hashmi et al. 2011	50	40	-	-	810	In Vitro
Leden et al. 2013	50	-	-	10	808	In vitro

Foi utilizado o aparelho Therapy EC da marca DCM (figura 1) com a ponta da caneta coberta com um filme plástico transparente descartável, devidamente bem colocado para evitar dispersão de energia e realizado aferição da potência do equipamento para confirmar a energia entregue (figura 2). Os parâmetros utilizados foram os mesmos em ambos os grupos e constam na tabela 2.

Para aplicação do protocolo os pacientes foram devidamente bem posicionados em decúbito dorsal em uma maca ou em sedestação com apoio da cabeça ou do membro superior. Para aplicação na artéria radial foi realizado palpação da região seguida da aplicação. Para aplicação sublingual foi solicitado abertura de boca e levantar a língua para posicionamento do aparelho e orientado a permanecer imóvel durante o procedimento para evitar descolamento da ponteira (figura 3).



Figura 1. Equipamento utilizado na aplicação do laser de baixa intensidade.

Fonte: <http://www.dmcgroup.com.br/br/detalhe-produto/estetica/equipamentos/therapy-ec/23>



Figura 2. Equipamento utilizado para aferir a potência do laser.

Fonte: <https://mmo.com.br/pt-br/produtos/odontologia/laser-check>



Figura 3. Posicionamento do paciente para aplicação da FBM.

Fonte: Acervo próprio.

Tabela 1. Parâmetros da fotobiomodulação

Parâmetros	Grupo-1 Sublingual	Grupo-2 Artéria Radial
Comprimento de onda (nm)	808	808
Diâmetro (cm)	0,40	0,40
Área (cm ²)	0,13	0,13
Irradiância (W/cm ²)	0,80	0,80
Exposição radiante (J/cm ²)	287	287
Tempo (s)	360	360
Energia (J)	36	36
Pontos irradiados	1	1
Modo de Operação	Contínuo	Contínuo
Número de sessões	24	24
Frequência de tratamento	2 vezes na semana	2 vezes na semana

nm: nanômetro; cm: centímetro; cm²: centímetro quadrado; W/cm²: Watts por centímetro quadrado; J/cm²: Jaule por centímetro quadrado; s: segundo; J: Jaule.

3.6. Protocolo de exercícios de fisioterapia

Os objetivos fisioterapêuticos foram estabelecidos após a avaliação inicial. Os participantes, apresentavam déficit de equilíbrio, fraqueza muscular principalmente nos membros inferiores, déficit de sensibilidade superficial e no planejamento das tarefas. Sendo assim, foi realizado exercícios em várias estações de um circuito: pés juntos; pés em conjunto em uma variedade de superfícies diferentes (rígido, espuma de borracha, tapetes com diferentes texturas) e diferentes entradas sensoriais (olhos abertos ou fechados); andar para frente e para trás em superfícies firmes ou de espuma de borracha; caminhando através de obstáculos; e agachado. Em cada estação uma tarefa cognitiva foi incluída, como nomear objetos e dupla tarefa^{2,10,28,29,44,45}.

Os exercícios foram de leve intensidade, como duração de 15-20 minutos e intervalos de descanso, sempre realizados após o protocolo de PBM.

3.7. Avaliação final

Na última sessão do protocolo todos os participantes foram reavaliados, reaplicada a EMIF e realizada a seguinte pergunta: *Quais sintomas mais limitantes você observou melhora nos últimos dias?*

Destaca-se que não foi mencionado aos participantes quais sintomas haviam relatado na primeira avaliação e eles poderiam citar quaisquer sintomas como sendo os que apresentaram melhora pós tratamento. Os sintomas relatados com maior frequência após o tratamento foram: fadiga, dor muscular, formigamentos (parestesia) e cefaleia.

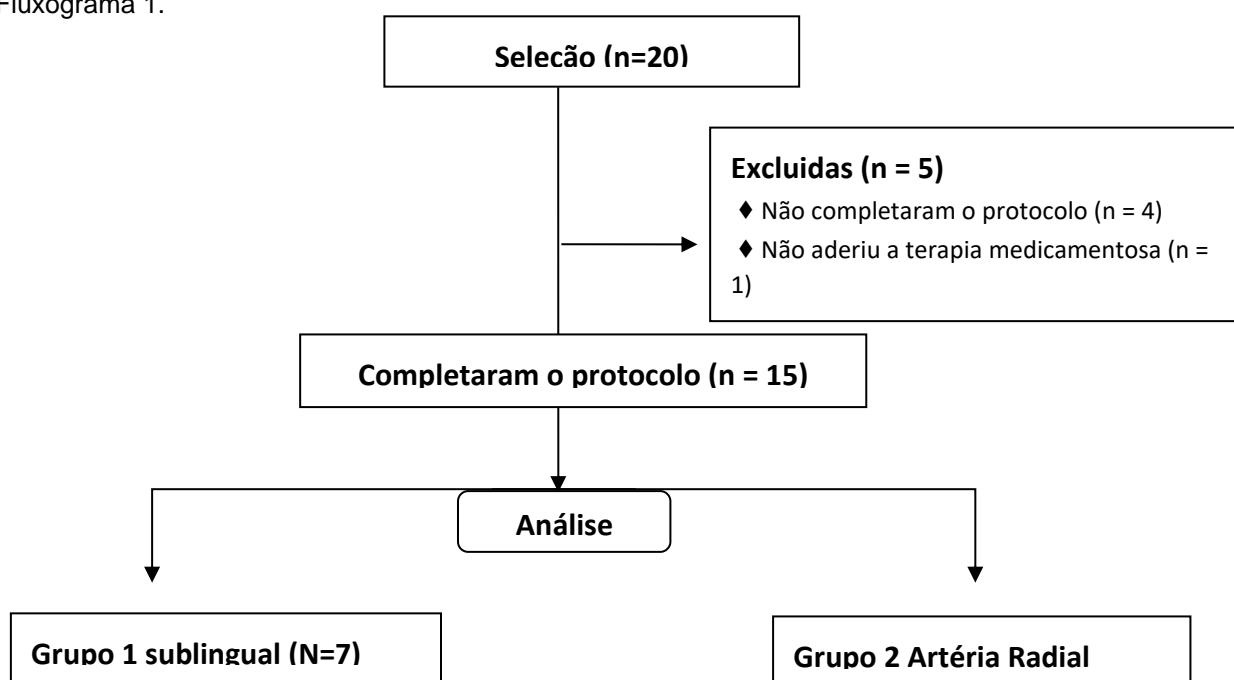
3.8. Análise estatística

Os dados foram tabulados e tratados no software GraphPad PRISM versão 7.0. As variáveis categóricas foram expressas em proporções ou porcentagens e as numéricas em medianas e intervalos interquartílicos (25% e 75%). Para comparação entre os grupos foi realizado o teste Mann-Whitney e entre grupo (antes e depois) o teste Wilcoxon. O teste exato de FISHER foi utilizado na análise dos sintomas referidos (presença ou ausência do sintoma). Foi considerado um nível de significância de 95% ($\alpha < 0,05$).

4. Resultados

Dentre as pessoas seleccionadas pelos critérios de elegibilidade na clínica da UNINOVE, 20 concordaram em participar da pesquisa. Destas, 4 não completaram o protocolo por motivos pessoais e uma foi excluída devido à não adesão à terapia medicamentosa. Ninguém apresentou surtos durante o tempo avaliado. 15 participantes completaram o protocolo, sendo 7 do grupo 1 - sublingual e 8 do grupo 2 - artéria radial. (Fluxograma 1)

Fluxograma 1.



As principais características dos participantes estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Caracterização da amostra

	Grupo-1 Sublingual	Grupo 2- Artéria Radial
Nº PARTICIPANTES	7	8
IDADE	37 (31- 42)	37 (24- 46)
EDSS	4 (1, 6)	4 (2, 4)
SEXO (F/M)	6/1	6/2
TABAGISMO (S/N)	6/1	5/3
MEDICAMENTO (1º/2º)	5/2	4/4

F: feminino; M: masculino; S: sim; N: não; (1º/2º) classificação da medicação em 1º e 2º linha.

4.1. Escala Modificada de Impacto da Fadiga

Os grupos analisados antes do tratamento não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) nos valores de EMIF.

Após o tratamento com FBM, os escores de fadiga reduziram significativamente no grupo 1 que recebeu intervenção sublingual (pré tratamento 41 [31-56]; pós tratamento 25 [24- 40]).

Em contraste no grupo 2, tratado aplicada na artéria radial, percebemos que há uma tendência a reduzir os níveis da EMIF (pré tratamento 44 [32-62]; pós 31 [19-49]), porém esta diferença não foi significativa ($p > 0,05$). Figura 3.

O effect size foi de 0,55 e o poder do teste 0,951.

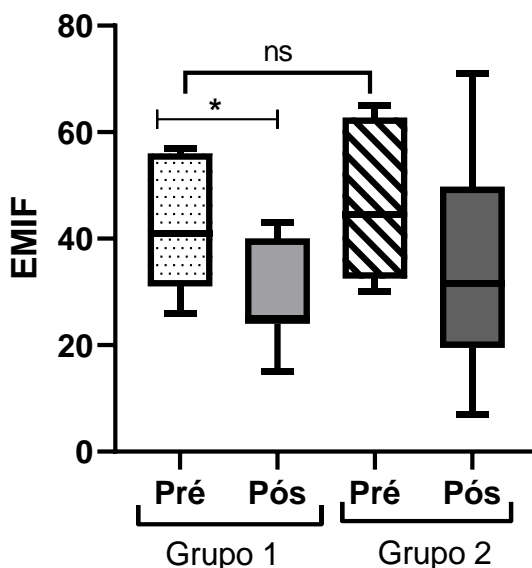


Figura 4. EMIF - * Após o tratamento com fotobiomodulação na região sublingual houve redução da fadiga ($p < 0,05$). ns = não há diferenças significantes entre os grupos, quando comparados no pré tratamento ($p > 0,05$) (teste Mann-Whitney)

4.2. Relatos dos pacientes

Com relação aos relatos dos participantes após o tratamento os seguintes sintomas foram citados com maior frequência: dor muscular, fadiga, formigamentos, cefaleia.

4.2.1. Dor muscular

Após o tratamento, quando comparado os grupos sublingual e artéria radial, com relação a melhora da dor muscular, não houve diferenças estatísticas. ($p > 0,05$ - teste de Fisher)

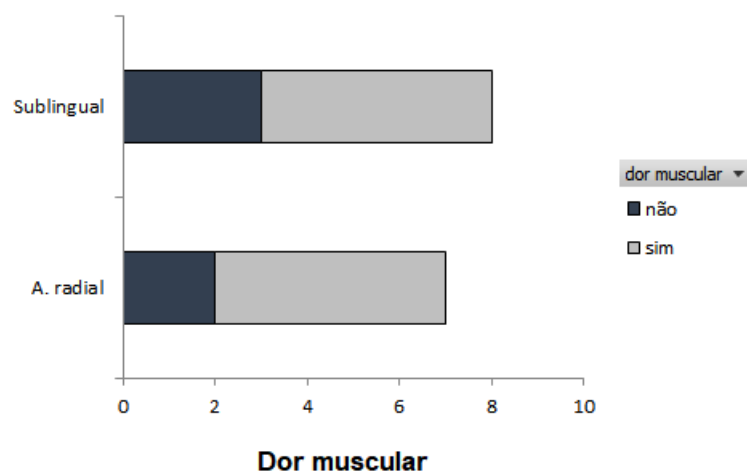


Figura 5. Dor muscular. Não = não houve melhora da dor muscular após tratamento. Sim= Houve melhora da dor muscular após o tratamento.

4.2.2. Fadiga

Com relação a fadiga referida pelos pacientes, na comparação dos grupos, houve melhora da fadiga no grupo sublingual ($p < 0,05$ - Teste de Fisher).

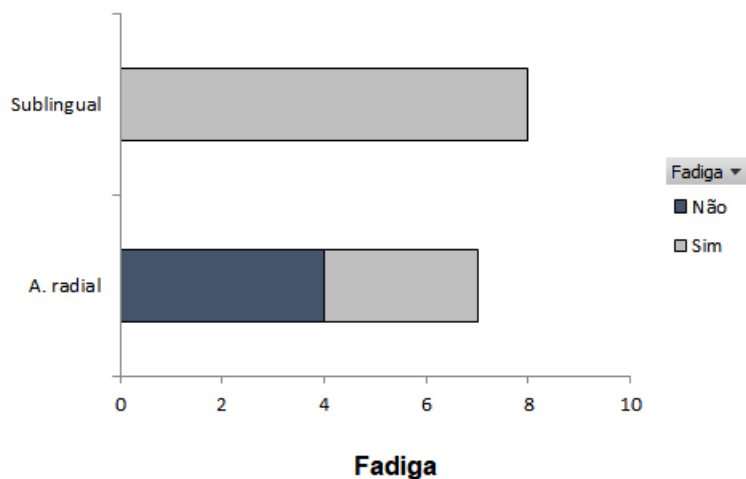


Figura 6. Fadiga. Não = não houve melhora da fadiga após tratamento. Sim = Houve melhora da fadiga após o tratamento

4.2.3. Cefaleia

Após o protocolo de tratamento não houve diferenças estatísticas entre os grupos no sintoma cefaleia. ($p > 0,05$ – Teste de Fisher)

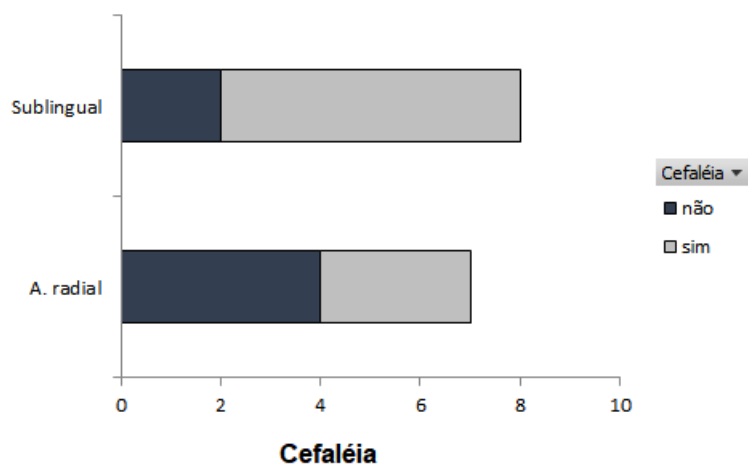


Figura 7. Cefaleia. Não = não houve melhora da cefaleia após tratamento. Sim = Houve melhora da cefaleia após o tratamento.

4.2.4. Parestesia

Não houve diferenças significantes após o tratamento no sintoma parestesia quando comparados os grupos. ($p < 0,05$ – teste de Fisher)

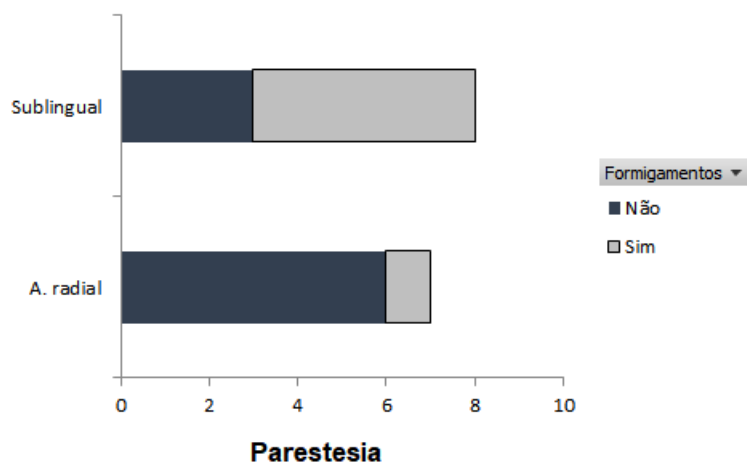


Figura 8. Parestesia. Não = não houve melhora da parestesia após tratamento. Sim = Houve melhora da parestesia após o tratamento.

5. Discussão

A fadiga pode afetar até 90% dos pacientes com EM e é uma das principais causas de limitações, além de contribuir com o aumento dos custos no tratamento¹⁹. Também tem forte influência na qualidade de vida e mostra estreita conexão com o sentimento geral de doença percebida pelos pacientes, estado mental e sintomas neurológicos²⁷. Apesar disso, as medidas farmacológicas disponíveis são desafiadas por sua eficácia modesta diante de alguns efeitos indesejáveis levando ao mal gerenciamento deste sintoma²⁴. De acordo com Caldieraro et al⁴¹. 2015 as terapias orais disponíveis são parcialmente eficazes e as estratégias não farmacológicas são importantes para complementar o tratamento. Os resultados de nosso estudo mostraram uma redução significativa nos escores de fadiga após tratamento de 24 sessões com FBM realizado na região sublingual. Em contrapartida, o tratamento em direção da artéria radial, embora tenha mostrado uma tendência a reduzir os níveis dos escores da EMIF, os resultados não foram significantes.

A FBM tem sido investigada nas doenças do SNC. Estudos no modelo experimental de EM, mostraram resultados positivos após tratamento com FBM. No estudo de Muilli et al³⁶. 2012 mostrou que após a irradiação com laser de baixa intensidade houve redução no estresse oxidativo e como consequência os animais melhoraram a funcionalidade. Corroborando com esses dados Gonçalves et al⁴. 2015 também realizaram a irradiação no modelo experimental e após o tratamento houve redução de citocinas pró inflamatórias e melhora da marcha. Kubsik et al¹¹. 2016 realizaram um ensaio clínico onde foi comparado o efeito do laser de baixa intensidade na medula espinal e magneto estimulação. Os resultados mostraram que após o tratamento combinado das duas terapias houve melhora na qualidade de vida e redução nos escores da EDSS. Em contrapartida, o grupo que realizou apenas laser de baixa intensidade houve melhora na qualidade de vida porém não alterou os escores da EDSS. Em nosso estudo, realizamos FBM com laser de baixa intensidade e após o tratamento os escores de fadiga no grupo sublingual reduziu significativamente.

Nesta pesquisa, a irradiação foi aplicada em direção da artéria radial e sublingual, regiões que apresentam abundante vascularização. Sobre os efeitos sistêmicos da FBM a literatura ainda é restrita, porém alguns estudos foram

desenvolvidos buscando elucidar sua ação em regiões distantes da área de aplicação. Samoilova et al⁴⁶. 2006 mostraram que as alterações induzidas pela irradiação podem ser transferidas através do sangue circulante pois, em sua pesquisa, ocorreu redução de citocinas pró inflamatórias e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias no sangue periférico, após irradiação transcutânea na região sacral de luz infravermelha em indivíduos saudáveis. Também foi possível observar melhora nos pacientes com artrite reumatoide juvenil após aplicação de laser na região sublingual³⁰. Assim como o trabalho de Huang et al⁴⁷. 2012, com irradiação intravascular na artéria radial em indivíduos com lesão medular crônica, apresentou redução no estresse oxidativo e citocinas inflamatórias. Nossos achados mostraram que apenas o grupo com irradiação sublingual apresentou melhora nos escores da escala EMIF. Possivelmente, seja porque a aplicação na região da artéria radial depende da palpação realizada pelo o operador, além disso, a absorção pode ser menor devido a presença de tecidos na região, diferentemente da aplicação na região sublingual. Embora que mesmo este grupo não apresentando diferença estatisticamente significativa, a média da porcentagem de melhora foi de 28,25%, sendo que cinco dos oito participantes apresentaram uma redução acima de 10 pontos na EMIF, corte que define uma melhora clinicamente relevante⁴⁸.

Algumas estratégias farmacológicas e reabilitação multidisciplinar são estudadas para tratar a fadiga. Entre o tratamento farmacológico, a Amantadina é a mais utilizada. No entanto, não se sabe ao certo os seus mecanismos de ação, assim como sua eficácia²⁴. Khazaei et al²⁴. 2019 compararam a Amantadina com Ondansetrona, outra opção medicamentosa, e os resultados mostraram diferenças significantes somente através dos relatos dos pacientes em classificar a fadiga em leve, moderada ou grave, sem diferença significativa nos escores da escala utilizada. Já Rammohan et al⁴⁹. 2002, estudaram os efeitos do Modafinil em 72 pacientes com EM e fadigados demonstrando uma melhora significativa neste parâmetro. Porém, Brown et al⁵⁰. 2010 em uma revisão sistemática concluíram que este medicamento é uma opção razoável para a população com EM pois os estudos controlados apresentam resultados conflitantes. Vale ressaltar que em nosso estudo, nenhum dos participantes faziam uso de medicamentos para tratar a fadiga e nossos resultados mostraram que os dois grupos apresentaram melhora significativa no relato da fadiga referida pelos pacientes.

Em conjunto com as terapias medicamentosas, estratégias não farmacológicas são importantes ferramentas na titulação da fadiga relacionada à EM. Uma meta-análise comparou três diferentes tipos de intervenções: exercício, educação e medicamentos. As intervenções de reabilitação pareciam ter efeitos mais fortes e significativos na redução da fadiga em comparação com a medicação⁵¹. No estudo de Gervasoni et al⁵². 2019 realizaram exercícios aeróbicos de alta intensidade de membros superiores, utilizando cicloergômetro combinado com exercícios orientados para tarefas manuais e observaram redução da fadiga, além de melhora na destreza manual. No presente estudo, foi realizado exercícios de leve intensidade, com objetivo de melhorar o equilíbrio e sensibilidade tátil, associado à FBM, aplicação realizada em um curto período de tempo, o que facilita a inclusão desta modalidade em um programa de reabilitação.

Diferente da melhora apresentada nos escores da EMIF e na fadiga referida pelos pacientes, a dor muscular não apresentou melhora em nosso estudo. Dados que diferem de alguns estudos utilizando esta terapia na gestão da dor de diferentes causas. Por exemplo, dor pós intervenções odontológicas⁵³ e dor crônica, como no estudo de Brochado et al⁵⁴. 2018 onde o comprimento de onda de 808 nm foi capaz de reduzir a dor e também a depressão em pacientes com disfunção temporomandibular.

Do mesmo modo, o presente estudo não foi capaz de mostrar diferença significativa na cefaleia e parestesia, porém a literatura aponta estudos com bons resultados da FBM no controle de tais sintomas. No estudo retrospectivo De Oliveira et al⁵⁵. 2015 a terapia com laser de baixa potência no espectro infravermelho demonstrou ser capaz de acelerar e melhorar a regeneração do tecido nervoso afetado após cirurgias ortognáticas melhorando a parestesia. E também Svobodova et al⁵⁶. 2019 mostraram recuperação funcional, através da melhora da locomoção e sensibilidade em modelo experimental de lesão medular, após a FBM. Assim como, a dor neuropática foi controlada em um estudo com modelo experimental realizada por Micheli et al⁵⁷. 2019.

6. Conclusão

A aplicação de FBM realizada na região sublingual diminuiu significativamente os escores de fadiga na escala EMIF. A fadiga referida por ambos os grupos apresentaram melhora após o tratamento, porém a dor muscular, cefaleia e parestesia não apresentaram melhora com o tratamento proposto. Sendo assim, a irradiação sublingual parece ser uma estratégia promissora para complementar o tratamento da fadiga na EMRR.

7. Referências:

1. Zhang Y, Salter A, Wallström E, Cutter G, Stüve O. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; July 2018; 12:1–14.
2. Correale J, Gaitán MI, Ysrraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Baian*. 2016; August; 140(3):527–46.
3. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):1–10.
4. Gonçalves ED, Souza PS, Lieberknecht V, Giulia SP, Barbosa RI, Silveira PCL, et al. Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of multiple sclerosis Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of multiple sclerosis. *Autoimmun Early Online*. 2015; December: 1–11.
5. Berghella AM, Totaro R, Pellegrini P, Contasta I, Russo T, Carolei A, et al. Immunological study of IFN β -1a-treated and untreated multiple sclerosis patients: Clarifying IFN β mechanisms and establishing specific dendritic cell immunotherapy. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12(1):29–44.
6. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Hindawi*. 2015; May (1):1–10.
7. Robinson MA, Baumgardner JE, Otto CM. Oxygen-dependent regulation of nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2011; September (11):1952–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.034>
8. Huang YY, Nagata K, Tedford CE, Hamblin MR. Low-level laser therapy (810 nm) protects primary cortical neurons against excitotoxicity in vitro. *J Biophotonics*. 2014; September (8):656–64.
9. Sospedra M and Martins R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005; January;19,23(19):683–747.
10. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* [Internet]. 2017; June;57(2):262–271. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1337-y>
11. Kubsik A, Klimkiewicz R, Janczewska K, Klimkiewicz P, Jankowska A, Woldaska-Okoska M. Application of laser radiation and magnetostimulation in therapy of patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*.

- 2016;38(2):183–90.
12. Severijns D, Zijdwind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The Assessment of Motor Fatigability in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(5):1–19.
 13. Aldughmi M, Bruce J, Siengsukon CF. Relationship Between Fatigability and Perceived Fatigue Measured Using the Neurological Fatigue Index in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2017;19: 232–9.
 14. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res*. 2018; 11:253–64.
 15. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurol Sci*. 2008;29(2):241–3.
 16. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka K V, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler*. 2004; May;31, 13(1):165–9.
 17. Pokryszko-Dragan A, Frydecka I, Kosmaczewska A, Ciszak L, Bilińska M, Gruszka E, et al. Stimulated peripheral production of interferon-gamma is related to fatigue and depression in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; March; 114 (8):1153–8.
 18. Hanken K, Sander C, Qaiser L, Schlake HP, Kastrup A, Haupts M, et al. Salivary IL-1 β as an objective measure for fatigue in multiple sclerosis? *Front Neurol*. 2018; July; (9):1–9.
 19. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016;15 (3):210–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.005>
 20. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: Pathophysiology and treatment topical collection on demyelinating disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; December;13(1):1–9.
 21. Kim Y, Krause TM, Blum P, Freeman L. Disease modifying therapies continue to drive up health care cost among individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; February 2019; 30:69–75.
 22. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3A):669–73.
 23. Khazaei M, Karevan A, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Comparison of the effects of amantadine and ondansetron in treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Transl Med* [Internet]. 2019;8 (1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0239-4>

24. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2017; February;47 (2):139–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2017.02.004>
25. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: Pathophysiology and treatment topical collection on demyelinating disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; December;13(1):1–9.
26. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2014; September; 5:1–15.
27. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients with Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018; March;20(4):2-13.
28. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, Azizi A, Kordavani L, Bahmani DS, et al. Exercising impacts on fatigue, depression, and paresthesia in female patients with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; November; 48 (5):796–803.
29. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska-Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):709–15.
30. Ailioaie LM, Litscher G, Weber M, Ailioaie C, Litscher D, Chiran DA. Innovations and challenges by applying sublingual laser blood irradiation in juvenile idiopathic arthritis. *Int J Photoenergy*. 2014; June: 1-8.
31. Schumm N. Laser blood irradiation for multiple sclerosis: A new treatment procedure with significant improvement of the quality of life. *Komplement integr Med* [Internet]. 2008; 49 (11–12):38–43. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352789860>
32. Hamblin MR. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. *J Neurosci Res*. 2018; October; 96 (4):731–43.
33. Wang R, Dong Y, Lu Y, Zhang W, Brann DW, Zhang Q. Photobiomodulation for Global Cerebral Ischemia: Targeting Mitochondrial Dynamics and Functions. *Mol Neurobiol*. 2019; June;56(3):1852–69.
34. Yang L, Tucker D, Dong Y, Wu C, Lu Y, Li Y, et al. Photobiomodulation therapy promotes neurogenesis by improving post-stroke local microenvironment and stimulating neuroprogenitor cells. *Exp Neurol* [Internet]. 2018; October 2017; 299:86–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.013>
35. Argibay B, Campos F, Perez-Mato M, Vieites-Prado A, Correa-Paz C, López-Arias E, et al. Light-Emitting Diode Photobiomodulation After

- Cerebral Ischemia. *Front Neurol*. 2019; Augus(10):1–9.
36. Muili KA, Gopalakrishnan S, Meyer SL, Eells JT, Lyons JA. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by photobiomodulation induced by 670 nm light. *PLoS One*. 2012; January;7(1):1–9.
37. Erbay Ö, Usta Yeşilbalkan Ö, Yüceyar N. Factors Affecting the Adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2018;50(5):291–7.
38. Fasczewski KS, Gill DL. A model of motivation for physical activity in individuals diagnosed with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2019;41(18):2143–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1459883>
39. Poyton R O BKA. Therapeutic Photobiomodulation: Nitric Oxide and a Novel Function of Mitochondrial Cytochrome C Oxidase. *Discov Med*. 2011; Feb;11(57):154–9.
40. Wu S, Zhou F, Wei Y, Chen WR, Chen Q, Xing D. Cancer phototherapy via selective photoinactivation of respiratory chain oxidase to trigger a fatal superoxide anion burst. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20(5):733–46.
41. Caldieraro MA, Cassano P. Transcranial and systemic photobiomodulation for major depressive disorder: A systematic review of efficacy, tolerability and biological mechanisms. *J Affect Disord* [Internet]. 2019; September; 243: 262–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.048>
42. Quah-Smith I, Smith C, Crawford JD, Russell J. Laser acupuncture for depression: A randomised double blind controlled trial using low intensity laser intervention. *J Affect Disord* [Internet]. 2012; November; 148 (2–3):179–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.058>
43. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt*. 2018; December; 23 (12):1.
44. Monjezi S, Negahban H, Tajali S. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis : A double-blind , randomized controlled pilot trial. 2016;
45. Mercan F, Kara B, Irem B, Mercan E. Effects of motor-motor and motor-cognitive tasks on balance in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016;7:85–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.015>

46. Zhevago NA, Samoilova KA. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in human peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(2):129–39.
47. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. *Photomed Laser Surg.* 2012; Number;30(10):579–86.
48. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.* 2005; July;11(1):76–80.
49. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; February;72(2):179–83.
50. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother.* 2010; June;44(6):1098–103
51. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Mult Scler Int.* 2014; May; 2014(1):1–12.
52. Gervasoni E, Cattaneo D, Bertoni R, Grosso C, Bisio A, Rovaris M, et al. Effect of arm cycling and task-oriented exercises on fatigue and upper limb performance in multiple sclerosis: a randomized crossover study. *Int J Rehabil Res.* 2019; June; 42 (4):300–8.
53. Lopes LPB, Herkrath FJ, Vianna ECB, Gualberto Júnior EC, Marques AAF, Sponchiado Júnior EC. Effect of photobiomodulation therapy on postoperative pain after endodontic treatment: a randomized, controlled, clinical study. *Clin Oral Investig.* 2019; April;23(1):285–92
54. Brochado FT, Jesus LH de, Carrard VC, Freddo AL, Chaves KD, Martins MD. Comparative effectiveness of photobiomodulation and manual therapy alone or combined in TMD patients: a randomized clinical trial. *Braz Oral Res.* 2018; April;32-50.
55. De Oliveira RF, Da Silva AC, Simões A, Youssef MN, De Freitas PM. Laser Therapy in the Treatment of Paresthesia: A Retrospective Study of 125 Clinical Cases. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33 (8):415–23.
56. Svobodova B, Kloudova A, Ruzicka J, Kajtmanova L, Navratil L, Sedlacek R, et al. The effect of 808 nm and 905 nm wavelength light on recovery after spinal cord injury. *Sci Rep [Internet].* 2019; May; 9 (1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44141-2>

57. Micheli L, Cialdai F, Pacini A, Branca JJV, Morbidelli L, Ciccone V, et al. Effect of NIR laser therapy by MLS-MiS source against neuropathic pain in rats: in vivo and ex vivo analysis. *Sci Rep.* 2019; June; 9 (1):1–10.

8. Anexos:

Anexo- 1 TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone para contato: _____

E-mail: _____

1. Título do Trabalho Experimental: O efeito da fotobiomodulação na fadiga e sintomas referidos em indivíduos com Esclerose Múltipla – Ensaio clínico, randomizado.

2. Objetivo: Avaliar a eficácia da aplicação do laser em baixa intensidade em baixo da língua, na região da artéria radial (pulso) em indivíduos com Esclerose Múltipla. Avaliar se a aplicação do laser poderá alterar os níveis fadiga e outros sintomas que pessoas com esclerose múltipla refere sentir.

3. Justificativa: Este estudo justifica-se uma vez que se verifica poucos estudos referente ao tratamento com o laser em baixa intensidade em indivíduos com esclerose múltipla.

4. Procedimentos da Fase Experimental: Você vai realizar uma avaliação através da Escala de Status de Expansão Expandida (EDSS) que será aplicada em 15 minutos, também vamos avaliar o seu equilíbrio, marcha, fadiga, e a sua qualidade de vida, essas avaliações vão levar um tempo de até 20 minutos. Estas avaliações serão realizadas antes e após tratamento com o laser. Após as avaliações os participantes serão separados em 2 grupos. Um grupo receberá tratamento com laser em baixo da língua e o outro grupo receberá o tratamento real na região da artéria radial (pulso). Todos os grupos vão realizar fisioterapia. É importante ressaltar que os participantes de todos os grupos devem continuar fazendo o tratamento medicamentoso. Para a aplicação do laser em baixo da língua, será utilizado um material plástico descartável cobrindo a caneta de aplicação, por questões de higiene. O tratamento, será realizado 2 vezes por semana totalizando 12 semanas consecutivas. Todos os participantes serão sorteados para fazer parte dos grupos. Após o tratamento haverá acompanhado por 1 mês e será necessário realizar novamente as avaliações.

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Os riscos esperados são mínimos, pois você será avaliado e receberá o tratamento em um local fechado, com a presença somente de um familiar (se necessário) e do pesquisador para evitar qualquer tipo de constrangimento. O pesquisador te acompanhará em todo trajeto a fim de evitar possíveis quedas. Será explicado detalhadamente cada avaliação em que você participará e o tratamento que receberá. O pesquisador permanecerá durante toda a avaliação e a aplicação do laser com luvas descartáveis. A aplicação do laser não apresenta nenhuma reação negativa, porém se você perceber qualquer desconforto deverá informar ao pesquisador.

6. Retirada do Consentimento: O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

7. Informações: O participante tem a garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de quaisquer dúvidas quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Também os pesquisadores citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

8. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos participantes quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

9. Formas de Ressarcimento das Despesas Decorrentes da Participação na Pesquisa: Não serão ressarcidas despesas com eventuais deslocamentos.

10. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida nas Clínicas de Fisioterapia da UNINOVE, localizadas nos Campus do Memorial (Rua Dr. Adolfo Pinto, 109 – Barra Funda), Campus da Vila Maria (Rua Profa. Maria José Barone Fernandes, 300 – Vila Maria) e no Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade, São Paulo - SP, Brasil.

11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da UNINOVE: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197
comitedeetica@uninove.br

12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori (11) 98381-7453 ou Raquel Candido Alencar (11) 95727-1053.

13. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

15. Consentimento Pós-Infirmação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Nome (por extenso): _____

Assinatura do Participante / Responsável

16. Eu, _____ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

- b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;
- c) A resolução CNS nº 466/12 dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais, cujo procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes.

Raquel Candido Alencar
Assinatura do Pesquisador Responsável

1ª via: Instituição
2ª via: Voluntário

Anexo – 2 Escores da EDSS

Escores	Características	Escore Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	

Anexo - 3 Escala Modificada do Impacto da Fadiga (EMIF)

Nome: _____

Data: _____

INSTRUÇÕES: Em seguida será apresentado um conjunto de afirmações sobre como a fadiga pode afetar uma pessoa. A fadiga é uma sensação de cansaço físico e perda de energia que muitas pessoas sentem de tempos em tempos. Por favor, leia cada afirmação cuidadosamente e desenhe um círculo em volta do número que melhor indique como a fadiga o tem afetado durante as 4 últimas semanas. Se necessitar de ajuda para marcar as respostas, peça ao entrevistador, indicando o número que melhor corresponde à sua resposta.

Por favor, responda a todas as questões. Se não tiver certeza sobre qual a resposta a selecionar, escolha aquela que estiver mais próxima daquilo que descreve o que tem vindo a sentir. O entrevistador poderá explicar algumas palavras ou frases que não compreenda. Por causa da minha fadiga durante as 4 últimas semanas....

	0 Nunca	1 Raro	2 Poucas vezes	3 Muitas vezes	4 Sempre
1. Eu tenho estado menos alerta					
2. Eu tenho tido dificuldades em manter a atenção por longos períodos					
3. Eu tenho sido incapaz de pensar claramente.					
4. Eu tenho andado desastrado e descoordenado.					
5. Eu tenho andado esquecido.					
6. Eu tenho tido necessidade de me adequar nas minhas atividades físicas.					
7. Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que exija esforço físico.					
8. Eu tenho estado menos motivado para participar em atividades sociais.					
9. Eu tenho estado limitado para fazer minhas atividades fora de casa					

	0 Nunca	1 Raro	2 Poucas vezes	3 Muitas vezes	4 Sempre
10. Eu tenho tido dificuldades em manter o esforço físico por períodos longos.					
11. Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões					
12. Eu estado menos motivado para fazer algo em que requer pensar					
13. Estou sentindo fraqueza em meus músculos					
14. Eu tenho estado fisicamente desconfortável.					
15. Eu tenho tido dificuldades de terminar tarefas que requer esforço para pensar					
16. Eu tenho dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho					
17. Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico					
18. Meus pensamentos estão mais lentos					
19. Eu tenho tido dificuldades em me concentrar					
20. Eu tenho limitação em minhas atividades físicas					
21. Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou por longos períodos					

Total: _____

Anexo 4 Questionário de avaliação fisioterapêutica

Data: __/__/__

Identificação

Nome: _____
 Idade: _____
 Endereço: _____
 Telefone: _____
 Diagnóstico médico: _____
 Médico responsável: _____
 Diagnóstico fisioterapêutico: _____
 EDSS: _____

HMA:

Antecedentes pessoais e familiares

Queixa principal

Objetivo funcional

Exames complementares/ Cirurgias

Medicamentos

Sinais vitais

PA: _____

FC: _____

FR: _____

AVD'S

Alimentação: Dependente Semi-dependente Independente

Higiene: Dependente Semi-dependente Independente

Vestuario: Dependente Semi-dependente Independente

Transferências: Dependente Semi-dependente Independente

Usa órtese: _____ Tipo: _____

SENSIBILIDADE Superficial (Tátil e dolorosa):

Profunda (cinético-postural):

REFLEXOS PROFUNDOS:

<i>Reflexos</i>	<i>Direito</i>	<i>Esquerdo</i>
Tricipital		
Bicipital		
Patelar		
Aquileu		

Força Muscular:

Grupos	Ombro	Cotovelo	Punho	Quadril	Joelho	tornozelo
	D E	D E	D E	D E	D E	D E
Flexor						
Extensor						
Adutor						
Abdutor						
Rotador int						
Rotador Ext						

ADM

Grupos	Ombro	Cotovelo	Punho	Quadril	Joelho	Tornozelo
	D E	D E	D E	D E	D E	D E
Flexor						
Extensor						
Adutor						
Abdutor						
Rot. Int						
Rot. Ext						

Tônus:

Grupos	Ombro	Cotovelo	Punho	Quadril	Joelho	Tornozelo
	D E	D E	D E	D E	D E	D E
Flexor						
Extensor						
Adutor						
Abdutor						
Rot. Int						
Rot. Ext						

COORDENAÇÃO MOTORA

Obs

Index – Index	
Index- Nariz	
Index- dedo do examinador	
Prova do rechaço	
Calcanhar joelho	

Pergunta aberta da avaliação inicial:

Quais sintomas mais limitantes você apresentou nos últimos 3 meses?

Pergunta aberta da avaliação final:

Quais sintomas mais limitantes você observou melhora nos últimos dias?