



**Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina**

Surto-Remissão: caracterização deste tipo específico de Esclerose Múltipla

Cátia Carina Pontífice Fernandes

Maio de 2009

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para
obtenção do grau de Mestre em Medicina

Sob orientação de:

Orientador: Dr. Pedro Simões Rosado (Professor Associado Convidado da
Faculdade de Ciências da Saúde e Director do Serviço de Neurologia do
Centro Hospitalar Cova da Beira)

Co-Orientador: Professora Doutora Maria Assunção Morais e Cunha Vaz Patto
(Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde e
Assistente Hospitalar do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Cova da
Beira)

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao Dr. Pedro Rosado e à Professora Doutora Assunção Vaz Patto a orientação e apoio prestados ao longo da elaboração desta tese; quero agradecer também à Dra. Catarina Cruto.

Pretendo ainda fazer um agradecimento muito especial ao Rui pelo carinho, paciência e apoio que me ofereceu. Aos meus pais, irmão, avó, tios e restante família e amigos (em especial à Joana e Elisa) um muito obrigado por estarem sempre presentes.

Dedico este trabalho ao meu avô com um beijo enorme cheio de saudades.

LISTA DE SIGLAS

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira

EDSS – Expanded Disability Status Scale

EM – Esclerose Múltipla

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante do Sistema Nervoso Central que assume particular importância por afectar e incapacitar indivíduos jovens.

Afecta em maior proporção mulheres e apresenta uma predisposição genética.

A clínica apresentada é reflexo de lesões desmielinizantes encontradas na substância branca do SNC, em vários locais, daí esta ser uma patologia que apresente inúmeras formas clínicas.

A forma clínica mais comum é a surto-remissão.

Etiologicamente aponta-se para um fundo auto-imune e/ou infeccioso.

O diagnóstico assenta nos critérios de McDonald, suportado por exames de imagem (RMN), análise do líquido cefalorraquidiano, potenciais evocados e clínica.

O tratamento actualmente passa pelo uso de imunomoduladores e imunossupressores.

A incapacidade clínica classifica-se através do EDSS, que varia de 0 (normalidade) até o grau máximo de 10 (morte por Esclerose Múltipla).

Quanto ao prognóstico, este é mais favorável para o sexo feminino, doença com início em idade mais jovem e doença que se inicie com sintomas sensitivos e disfunções dos nervos cranianos.

Neste trabalho efectuou-se um estudo retrospectivo documental numa amostra de 40 doentes com Esclerose Múltipla do tipo surto-remissão e com

diagnóstico há pelo menos três anos, seguidos na Consulta de Doenças Desmielinizantes do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, com o objectivo de efectuar o seu estudo descritivo.

Verificou-se nesta amostra que havia um predomínio de indivíduos do sexo feminino (80%); que a média da idade no diagnóstico era, no geral, 32 anos, apresentando os homens uma idade média inferior à das mulheres na amostra estudada; as formas de apresentação clínica mais comumente encontradas neste estudo foram as alterações sensitivas, seguidas de neurite óptica e alterações do tronco cerebral e cerebelo; esta amostra encontra-se actualmente com um grau de disfunção ligeira ao apresentar um EDSS médio de 1,78 e a medicação que foi prescrita no momento do diagnóstico com maior frequência nestes casos foi o interferão β (1A e 1B).

Concluiu-se com este trabalho que na Esclerose Múltipla há relação entre o número de anos de evolução da doença e o estado funcional do doente; foi no entanto excluída qualquer relação entre o estado funcional dos pacientes e a sua forma de apresentação clínica no momento do diagnóstico, o seu sexo e a idade com que a doença é diagnosticada.

Palavras-Chave:

Esclerose Múltipla. Sistema Nervoso Central. Surto-Remissão. Critérios de McDonald. Imunomoduladores. Imunosupressores. EDSS. Prognóstico.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a demyelinating disease of the Central Nervous System that assumes a particular role by affecting and disabling young people.

It affects females in a larger proportion and presents a genetic predisposition.

The clinical symptoms reflects the demyelinating lesions that are found in several locations of the white matter, of the Central Nervous System, therefore, it is a disease that can present itself in a variety of clinical forms.

The commonest clinical form is relapsing-remitting Multiple Sclerosis.

Auto-immune diseases and/or infections are possible etiological agents.

The bases of the diagnosis are the McDonald criteria, supported by medical imaging test (Magnetic Resonance), liquor analysis, evoked potentials and clinical symptoms.

Nowadays, imunomodulators and imunosupressors are the main treatment strategy.

Disability can be classified through EDSS, that varies from 0 (normal exam) to 10 (death by Multiple Sclerosis).

The prognosis is more favorable when the disease affects females and patients of a younger age, when there are initial sensitive symptoms and when the cranial nerves are affected at the diagnosis time.

This research involved a retrospective study with a sample of 40 Relapsing-Remitting type of Multiple Sclerosis patients, with at least 3 years of diagnosis followed in the demyelinating diseases consultations in the Neurology

Service of the Centro Hospitalar Cova da Beira. The aim of this study was to build a descriptive analysis.

In this sample we found a predominance of females (80%); in general, the mean age of diagnosis was 32 years of age, being the men's mean age of diagnosis inferior to the females; the most common presenting clinical forms found in this study were sensitive dysfunctions, followed by optical neuritis and brainstem and cerebellar dysfunctions. Having a median EDSS of 1,78, this sample had a slight grade of dysfunction. When diagnosed, the most prescribed therapy was β Interferon (1A e 1B).

In conclusion, Multiple Sclerosis is a disease with a relationship between the number of years of the evolution of the disease and the patient's functional state. There was no relationship verified between the patient's functional state with his clinical presentation at the time of diagnosis, or with their sex, or with their age of diagnosis.

Key Words:

Multiple Sclerosis. Central Nervous System. Relapsing-Remitting.

McDonald Criteria. Immunomodulators. Immunosuppressors. EDSS. Prognosis.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJECTIVOS	6
III. MATERIAIS E MÉTODOS	8
IV. RESULTADOS	10
V. DISCUSSÃO	21
VI. CONCLUSÃO	26
BIBLIOGRAFIA	28

ÍNDICE DE FIGURAS

TABELAS

TABELA 1	11
TABELA 2	12
TABELA 3	15
TABELA 4	16
TABELA 5	19
TABELA 6	19
TABELA 7	20
TABELA 8	20
TABELA 9	20

GRÁFICOS

GRÁFICO 1	11
GRÁFICO 2	12
GRÁFICO 3	14
GRÁFICO 4	16
GRÁFICO 5	17
GRÁFICO 6	18

I. INTRODUÇÃO

A EM é a doença desmielinizante do SNC mais prevalente, além de ser uma doença incapacitante que afecta pessoas jovens em fase laboral activa [1,2].

Existe uma relação de 1.77/1.00 mulheres/homens. Tem clara distribuição mundial, a incidência e prevalência aumentam progressivamente à medida que nos afastamos das zonas equatoriais [3,4,5,6].

Observa-se uma predisposição genética com risco acrescido para irmãos. É imperativo informar o doente que um filho seu tem probabilidade de 3 a 5% de vir a sofrer desta doença [7,8,9,10].

Etiologicamente há dois tópicos principais: autoimunidade e infecções [11]. Na autoimunidade ocorre perda de tolerância imunológica; a proteína básica da mielina é o provável alvo primário do ataque imunitário. Quanto às infecções virais, há estudos que tentam comprovar o seu contributo na etiologia da EM [12,13,14,15,16,17].

A clínica apresentada é reflexo de lesões desmielinizantes encontradas na substância branca do SNC, em vários locais, daí esta ser uma patologia que apresenta inúmeras formas clínicas.

A forma clínica mais comum, a surto-remissão (66%), caracteriza-se pelo aparecimento de surtos com disfunção clínica, duração mínima de 24 horas, podendo estender-se até várias semanas, seguidos de remissão com recuperação total ou parcial; entre as crises a doença não evidencia progressão; o número de surtos decresce com a evolução da doença. Na forma primariamente progressiva (19%) a doença progride sem surtos aparentes desde o início, enquanto a secundariamente progressiva inicia como surto-remissão e após alguns anos passa a progredir ininterruptamente. Na forma

clínica surto-progressiva (15%) há agravamento progressivo desde o início, com surtos sobrepostos.

Em termos de severidade consideram-se: forma benigna (15%) em que há um surto único, permanecendo depois o doente neurologicamente inalterado por período prolongado; e forma maligna, rapidamente progressiva, na qual ocorrem limitações neurológicas severas e precoces, podendo levar à morte em poucos anos.

Os sintomas e sinais da doença são polimorfos e dependem da localização das lesões desmielinizantes. O défice visual é dos mais frequentes, por compromisso unilateral do nervo óptico (neurite óptica) [18,19,20]. Alterações sensoriais, como parestesias e disestesias, são frequentemente sintomas inaugurais da doença [21]. Prurido intenso, unilateral, principalmente nos dermatomas cervicais também é sugestivo desta patologia. A nevralgia do trigémio pode ser o sintoma inaugural da doença e a vertigem é também muitas vezes observada (30-50%). A fadiga física é comum e, à medida que a doença progride, encontram-se défices cognitivos e distúrbios afectivos [22].

Ao exame objectivo encontra-se espasticidade, em geral mais marcada nos membros inferiores. Os reflexos tendinosos profundos estão aumentados podendo ser positivo o sinal de Babinski. Afectação das vias cerebelares é frequente, com desequilíbrio, incoordenação dos membros superiores, fala disártrica, marcha atáxica, e astasia em fase avançada.

Cerca de 50% dos pacientes tornam-se completamente inactivos sexualmente e 20% tornam-se hipoactivos. As alterações esfíncterianas são frequentes com a evolução da doença.

No apoio diagnóstico a RMN é o exame de eleição. As lesões apresentam-se hiperintensas em T2 e FLAIR e hipointensas em T1; quando agudas realçam com gadolínio. São mais frequentes nas zonas periventriculares, corpo caloso e conexões do cerebelo, têm forma ovóide e tamanho variável. Nas regiões periventriculares é frequente que o maior eixo da lesão seja perpendicular aos ventrículos laterais, com um aspecto característico (dedos de Dawson). Na medula espinhal as lesões são mais comuns a nível cervical, em geral ovóides e pequenas.

O exame do líquido cefalorraquidiano pode revelar sinais de um processo inflamatório, com aumento de células (linfócitos até $50/\text{mm}^3$), proteínas totais ligeiramente aumentadas, até 0,8 g/L, aumento de IgG e presença de bandas oligoclonais na electroforese. A presença das bandas oligoclonais tem especificidade elevada.

Os potenciais evocados visuais, auditivos e somatossensitivos podem detectar o compromisso nas vias aferentes, com atraso na condução dos impulsos, sendo os visuais particularmente sensíveis mas não são específicos e devem ser associados à clínica e neuroimagem.

Os critérios de McDonald (2005) são usados para o diagnóstico: dois ou mais surtos e duas ou mais lesões clínicas objectivas implicam o diagnóstico de EM [23].

Quanto aos tratamentos que alteram o curso da doença, dispõe-se de imunomoduladores, como o Interferão ($\beta 1A$ e $\beta 1B$) e um polipeptídeo sintético (Acetato de Glatirâmero) semelhante à proteína básica da mielina.

O tratamento com imunossupressores (Azatioprina ou Mitoxantrona) aplica-se na forma secundária progressiva [1,24,25,26].

Doentes com EM primariamente progressiva não respondem a nenhum destes fármacos pelo que apenas se oferece tratamento sintomático.

Nos surtos administram-se corticóides intravenosos a altas doses, por três a cinco dias.

A EM benigna não necessita tratamento.

Trabalha-se actualmente na hipótese de um novo esquema terapêutico promissor, a aplicar num futuro próximo: Iniciar o tratamento com imunossuppressores, de modo a atingir rapidamente o controlo da actividade inflamatória do surto inicial e, de seguida, fazer tratamento de manutenção com imunomoduladores [27,28].

A incapacidade clínica classifica-se através do EDSS, que varia de 0 (normalidade) até o grau máximo de 10 (morte por EM) [29,30].

Quanto ao prognóstico, este é mais favorável no sexo feminino e para doença com início em idade mais precoce. Quanto à relação entre a apresentação clínica inicial e o prognóstico, há estudos sugerindo que alterações sensoriais e disfunção dos nervos cranianos acarretam um prognóstico mais favorável que sintomatologia piramidal ou cerebelar [31,32,33,34,35].

Neste trabalho estudaremos um grupo específico de doentes com EM seguidos na Consulta de Doenças Desmielinizantes do Serviço de Neurologia, CHCB, com o objectivo de efectuar a sua análise descritiva.

II. OBJETIVOS

Com este trabalho de investigação pretende-se efectuar a análise descritiva de uma amostra específica da população de doentes com EM que são seguidos na Consulta de Doenças Desmielinizantes do Serviço de Neurologia do CHCB.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo assenta numa análise retrospectiva documental.

Foi pedida autorização para a recolha de dados dos processos clínicos, quer à Comissão de Ética, quer ao Conselho de Administração do CHCB.

Quanto à amostra, foram estudados os processos clínicos dos doentes seguidos na Consulta Externa de Doenças Desmielinizantes do CHCB que apresentem diagnóstico de EM há pelo menos 3 anos e cuja forma clínica seja surto-remissão.

Dos processos foram retiradas as seguintes informações: sexo, idade, data de diagnóstico, idade de diagnóstico da doença, número de anos de diagnóstico, apresentação clínica inicial, EDSS actual e medicação inicial.

Foi agrupada a apresentação clínica inicial em classes. Estes dados foram tratados estatisticamente com o auxílio do programa SPSS.

Foi realizado o estudo descritivo e foram usados métodos de inferência estatística.

IV. RESULTADOS

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino	32	80
Masculino	8	20
Total	40	100

Tabela 1 - Distribuição da doença por sexo

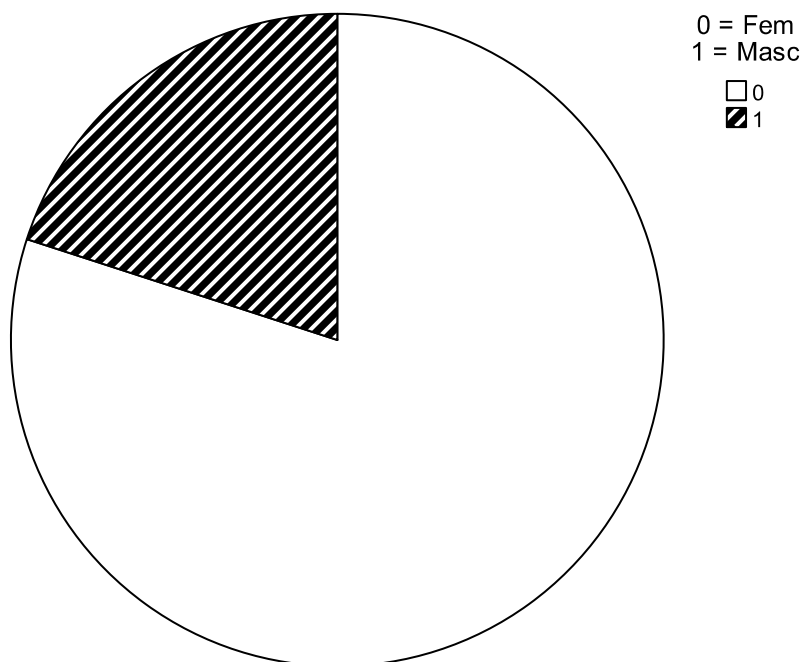


Gráfico 1 – Distribuição da doença por sexo

Numa amostra de 40 doentes estudados, 32 correspondem a indivíduos do sexo feminino e 8 correspondem a indivíduos do sexo masculino, verifica-se assim uma clara prevalência do sexo feminino (80%) em relação ao masculino (20%) nesta amostra estudada (Tabela 1, Gráfico 1).

Sexo	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	Variância	Skewness
Feminino	32,66	13	47	33	75,975	-0,315
Masculino	29,38	21	45	27,5	79,411	0,953
Total	32	13	47	32	76,410	-0,097

Tabela 2 - Valores de tendência central e dispersão para a idade de diagnóstico, por sexo

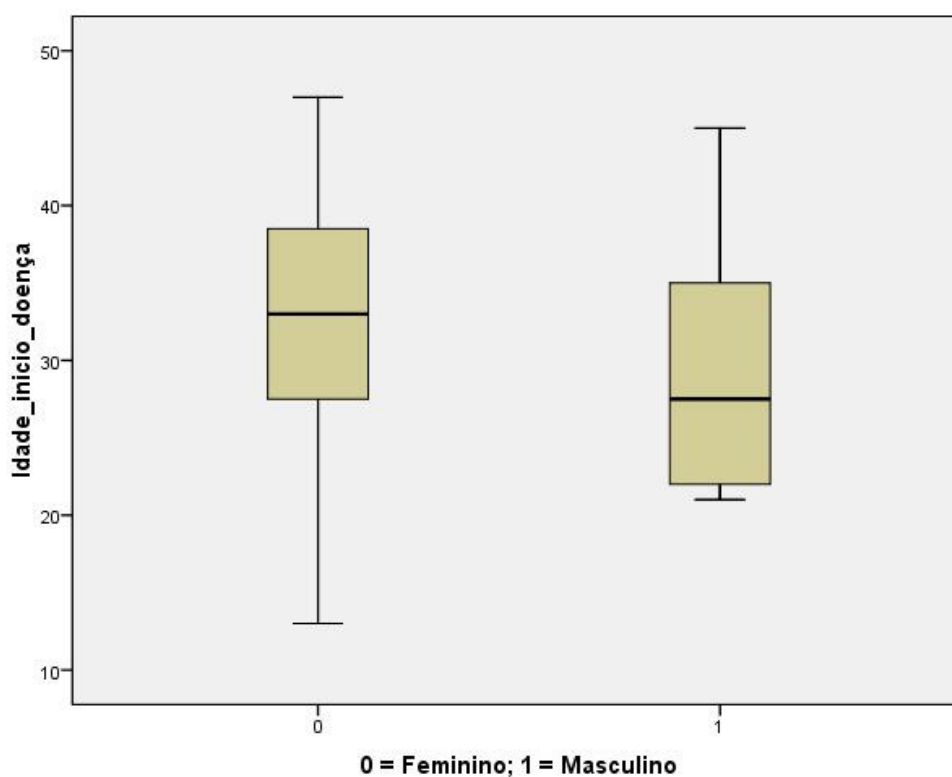


Gráfico 2 - Gráfico de Quartis para a idade de diagnóstico, por sexo

Na amostra estudada, observa-se que em média a doença é diagnosticada nos homens numa idade mais precoce (29,38 anos) que na mulher (32,66 anos); sendo a idade mínima de diagnóstico observada de 13 anos para o sexo feminino e de 21 para o masculino; quanto aos valores

máximos, a idade mais tardia de diagnóstico observou-se nas mulheres (aos 47 anos), sendo o máximo observado nos homens aos 45 anos de idade (Tabela 2). O valor de mediana para o caso do sexo feminino é de 33 anos, enquanto para o sexo masculino é de 27,5 anos (Tabela 2).

Observam-se ainda valores de variância de 75,975 e 79,411 para o sexo feminino e masculino, respectivamente (Tabela 2).

Na amostra em estudo obteve-se um valor de “skewness” de -0,315 para as mulheres e 0,953 para os homens, o que nos permite afirmar que as idades de diagnóstico para o sexo feminino seguem uma distribuição assimétrica negativa enquanto nos homens se distribuem de modo assimétrico positivo (Tabela 2, Gráfico 2).

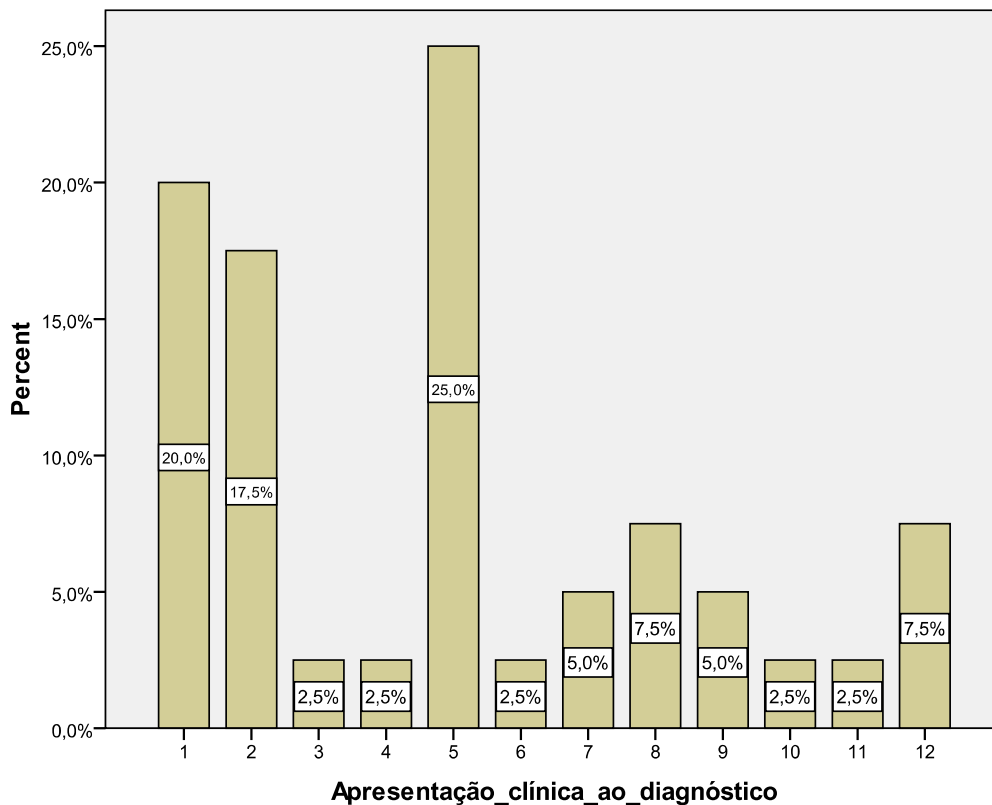


Gráfico 3 - Distribuição da apresentação clínica no momento do diagnóstico

- 1- Neurite Óptica
- 2- Sintomas do Tronco Cerebral/Cerebelo
- 3- Paraparésias
- 4- Hemiparésias
- 5- Sintomas Sensitivos
- 6- Neurite Óptica + Sintomas Sensitivos
- 7- Neurite Óptica + Sintomas do Tronco Cerebral
- 8- Sintomas Sensitivos + Paraparésia
- 9- Sintomas Sensitivos + Sintomas do Tronco Cerebral
- 10- Neurite Óptica + Hemiparésia
- 11- Sintomas Sensitivos + Hemiparésia
- 12- Não Classificável

Pela observação do Gráfico 3 verificou-se que 25% da amostra estudada teve como apresentação clínica no momento do diagnóstico sintomas sensitivos; a segunda apresentação clínica mais frequente neste grupo de doentes foi a neurite óptica, verificada em 20% dos pacientes, seguida de sintomas do tronco cerebral/ cerebelo (17,5%). Como formas de apresentação clínica menos frequentes encontram-se as paraparésias e hemiparésias isoladas (2,5% cada), e a junção de neurite óptica e sintomas sensitivos, neurite óptica e hemiparésia, e sintomas sensitivos e hemiparésias, observados também numa percentagem de 2,5% cada.

Encontraram-se ainda 3 casos em que não foi possível inserir as suas apresentações clínicas em nenhum dos grupos da classificação efectuada, ficando estes casos especificados como “não classificável”.

Média	1,78
Mediana	1,50
Mínimo	1
Máximo	6
Variância	1,128
Skewness	1,981

Tabela 3 - Valores de tendência central e dispersão para os valores de EDSS actual

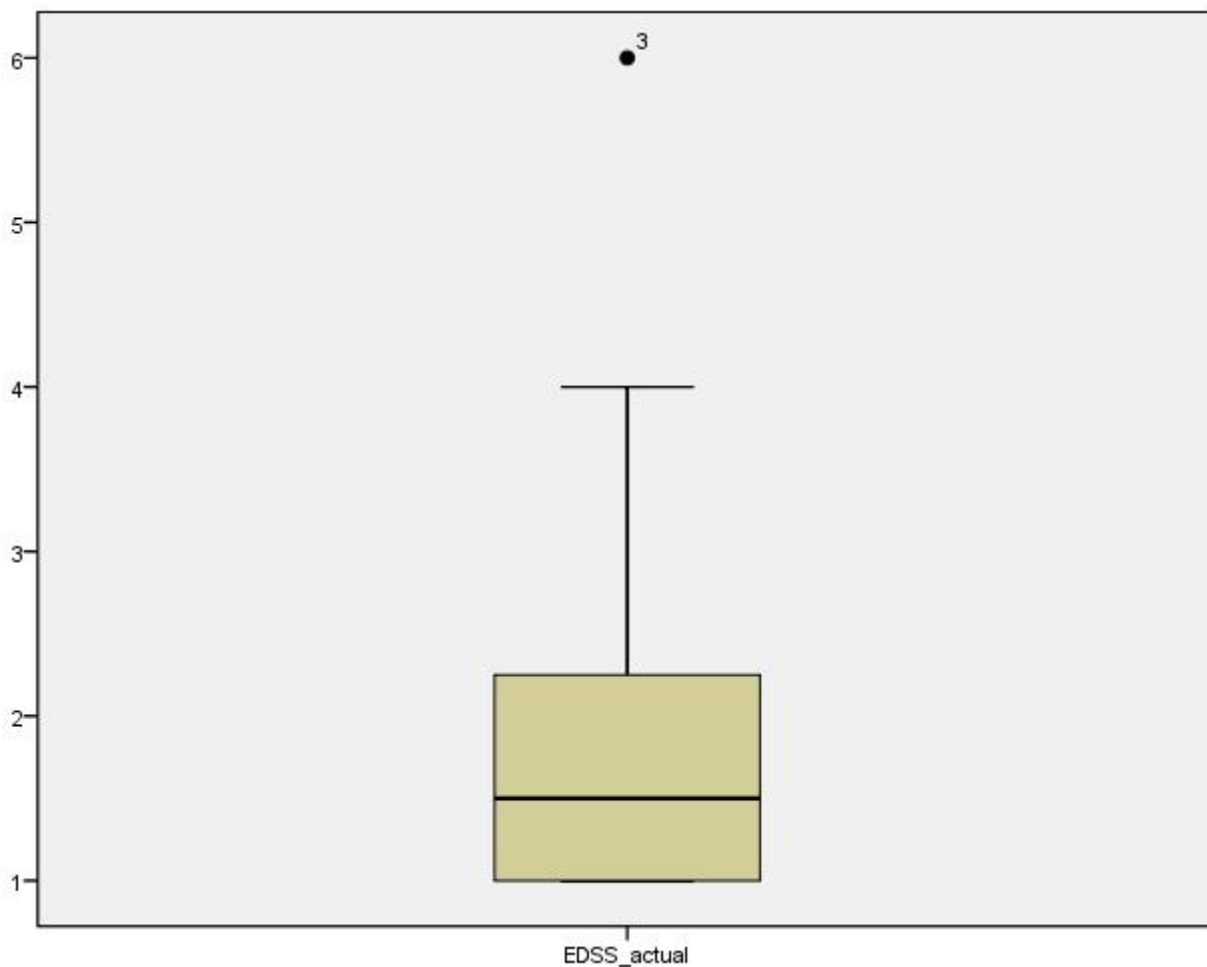


Gráfico 4 - Gráfico de Quartis para o EDSS actual

EDSS actual	Frequência	Porcentagem
1	19	47,5
1,5	5	12,5
2	6	15
2,5	3	7,5
3	5	12,5
4	1	2,5
>= 6	1	2,5

Tabela 4 - Distribuição do EDSS actual

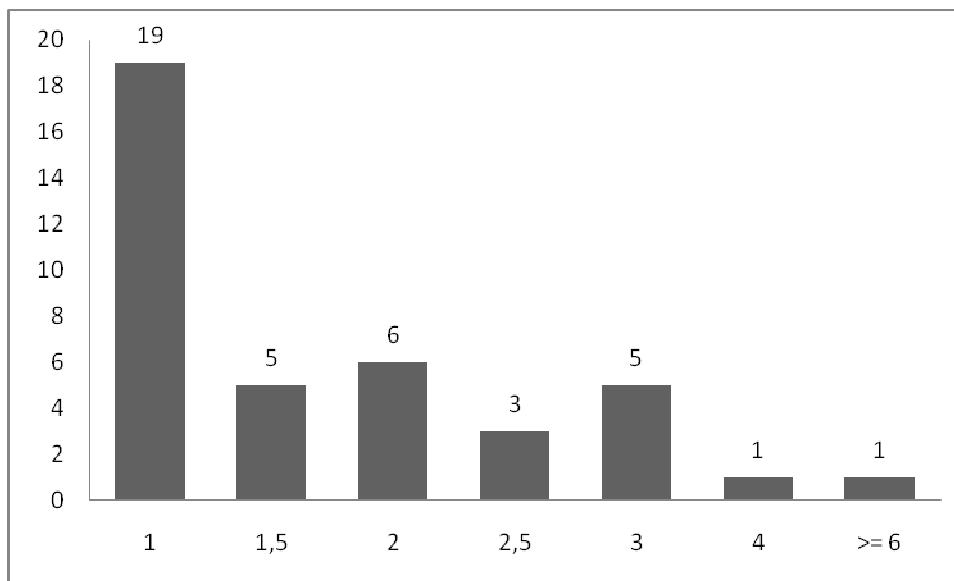


Gráfico 5 – Distribuição do EDSS actual

Actualmente os doentes estudados apresentam em média um EDSS de 1,78, sendo que 50% destes possuem EDSS igual ou inferior a 1,5 (Tabela 3).

O valor mínimo de EDSS observado foi 1 e o máximo foi 6, sendo o valor 6 observado apenas num caso e sendo considerado um “out layer” (Tabela 3, Gráfico 4).

Obteve-se ainda um valor de variância de 1,128 e de “skewness” de 1,981, que nos permite afirmar que a variável EDSS actual segue uma distribuição assimétrica positiva (Tabela 3, Gráfico 4).

O EDSS actual observado com mais frequência foi o 1, observado em 19 doentes, o que corresponde a 47,5 % dos casos, seguido pelo 2 (15 % dos casos) e pelo 1,5 e 3 (12,5 % cada) (Tabela 4, Gráfico 5).

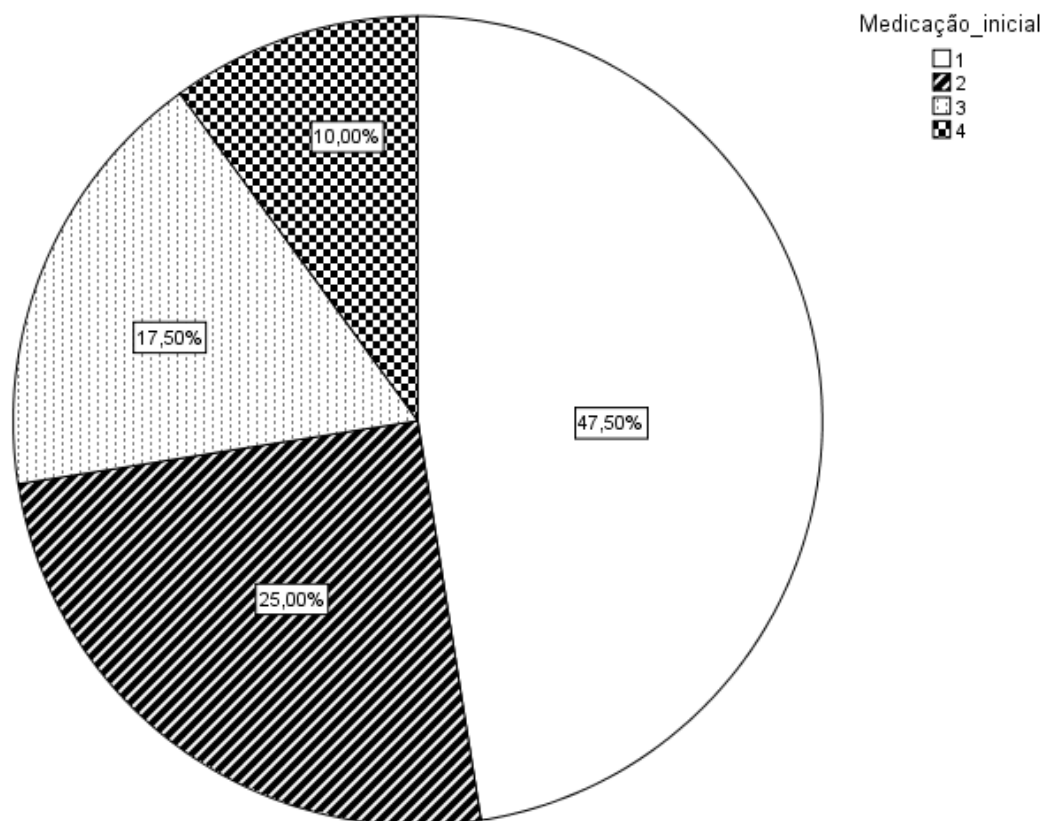


Gráfico 6 - Frequência da medicação prescrita no momento do diagnóstico

1 - Interferão β 1A

2 - Interferão β 1B

3 – Acetato de Glatirâmero

4 - Imunosupressores

Pelos cálculos efectuados verifica-se que em 19 casos o Interferão β 1A foi o medicamento eleito como primeira escolha no momento do diagnóstico, o que corresponde a 47,50 % do total de casos observados. Segue-se a prescrição de Interferão β 1B (25 %) e Acetato de Glatirâmero (17,50 %). Os

medicamentos menos vezes prescritos no momento do diagnóstico são os Imunosupressores (10 %) (Gráfico 6).

	Valor observado	Valor de p
Teste exacto de Fisher	31,185	0,004

Tabela 5 - Relação entre o número de anos de diagnóstico e o EDSS actual

		EDSS_actual							Total
		1	2	2,5	3	3,5	4	6	
Anos de doença	<= 5	13	2	1	1	2	0	0	19
	6 - 10	6	2	5	1	1	0	0	15
	11 - 15	0	0	0	1	2	1	1	5
	>= 16	0	1	0	0	0	0	0	1
Total		19	5	6	3	5	1	1	40

Tabela 6 - Relação entre o número de anos de diagnóstico e o EDSS actual

Pela aplicação do teste exacto de Fisher obteve-se um valor observado de 31,185 e um valor de p de aproximadamente 0,004, o que nos permite concluir a existência de uma relação entre o número de anos de doença e o EDSS actual (Tabela 5); podemos ainda pela análise da Tabela 6 verificar que, de entre o total dos doentes com EDSS de valor 1, 13 (68,42 %) apresentam doença com evolução máxima de 5 anos.

	Valor observado	Valor de p
Teste exacto de Fisher	83,509	0,377

Tabela 7 - Relação entre a apresentação clínica no momento do diagnóstico e o EDSS actual

A aplicação do teste exacto de Fisher na tentativa de encontrar relação entre a apresentação clínica inicial e o EDSS actual revelou um valor observado de 83,509 e valor de p de 0,377, o que nos permite excluir qualquer relação entre estas variáveis (Tabela 7).

	Valor observado	Valor de p
Teste exacto de Fisher	4,738	0,618

Tabela 8 - Relação entre o sexo e o EDSS actual

O valor observado de 4,738 e o valor de p de 0,618, obtidos pelo teste exacto de Fisher, permitem-nos afirmar que não existe relação entre o sexo e o EDSS actual (Tabela 8).

	Valor observado	Valor de p
Teste exacto de Fisher	13,910	0,872

Tabela 9 - Relação entre a idade no momento do diagnóstico e o EDSS actual

O valor observado de 13,910 e o valor de p de 0,872, obtidos pelo teste exacto de Fisher, permitem-nos excluir uma possível relação entre a idade do doente no momento do diagnóstico e o EDSS actual (Tabela 9).

V. DISCUSSÃO

O estudo desta amostra permite-nos concluir que a EM é uma doença que afecta predominantemente o sexo feminino, esta conclusão vai de encontro ao afirmado por vários estudos [3,4], à mesma conclusão chegou outro estudo [10] que afirma haver aproximadamente duas mulheres afectadas para cada indivíduo do sexo masculino com esta patologia. A proporção de 4:1 mulheres/homens encontrada neste estudo poderá decorrer do pequeno tamanho da amostra ou representar uma característica desta população local.

Outra conclusão a que se chegou foi que, na amostra estudada, a EM é uma patologia que se inicia preferencialmente na terceira década de vida; porém, há quem afirme [37] que se trata de uma patologia cujo inicio se verifica na maioria dos casos na segunda década de vida.

Com este estudo concluiu-se que as formas de apresentação clínica mais comuns no momento do diagnóstico, na amostra em estudo, foram os sintomas sensitivos, seguidas da neurite óptica e sintomas do tronco e cerebelo, conclusão que é concordante com o estudo [35] que afirma que os sintomas inaugurais mais frequentes são a neurite óptica e as alterações sensitivas. É importante também efectuar a comparação com o estudo [36]; este afirma um valor de 85% para a apresentação monossintomática, enquanto o nosso estudo apresenta um valor significativamente mais baixo (67,5%); de 5% para a hemiparésia que no nosso estudo apresentou uma prevalência de 2,5%; 18% para a sintomatologia do tronco, encontrada no estudo desta tese em 17,5%; e 33% para a neurite óptica, que no nosso estudo esteve presente como apresentação clínica inaugural em 20% dos casos. Já o estudo [18] é mais concordante com os nossos resultados uma vez que apresenta valores de

neurite óptica como apresentação clínica inaugural entre 15-20%, tendo sido encontrado no presente estudo uma prevalência de 20%.

Em relação ao EDSS actual concluiu-se que os valores dos casos observados variam entre o valor 1 e 4, existindo, contudo, um caso em que foi observado o valor 6; tal discrepância em relação aos demais valores poderá dever-se a um erro de cálculo deste valor, visto o EDSS ser um valor passível de apresentar variações e erros inter-observador e mesmo intra-observador, por se basear em dados não totalmente objectivos e mensuráveis; ou pode estar correctamente calculado e o caso em questão, quer por factores ambientais, quer por factores intrínsecos, apresentar uma evolução mais desfavorável; não sendo verificado mais nenhum valor discrepante deste caso em relação aos demais. Tendo em conta a média obtida (1,78) e o valor da mediana (1,50), assim como da análise da tabela e gráfico de distribuição dos valores de EDSS actual (Tabela 4, Gráfico 5), pode concluir-se que a maioria dos casos que compõem esta amostra se encontram num estado de disfunção ligeira [30].

O estudo [24] afirma que a terapêutica com Interferão β é actualmente o tratamento de eleição para os doentes com EM, o que vai de encontro às conclusões retiradas do nosso estudo, no qual se verificou que 72,5% dos casos estudados foram inicialmente medicados com Interferão β (1A e 1B).

Foi encontrada relação entre o número de anos de evolução de doença (desde o momento do diagnóstico) e o EDSS actual, tendo-se concluído que, quanto maior a evolução temporal da doença, maior é o valor de EDSS actual; portanto, para doentes que se apresentem com diagnóstico há mais tempo,

prevê-se um maior grau de disfunção, uma vez que a doença é progressiva na maioria dos casos e os tratamentos ainda têm uma eficácia parcial.

A tentativa de concluir uma possível relação entre a apresentação clínica no momento do diagnóstico e o estado funcional do doente não foi conseguida com este estudo, o que contraria grande parte dos estudos encontrados na literatura actual, como sejam, o estudo [35] que afirma um melhor prognóstico para a presença de neurite óptica e alterações sensitivas como apresentação clínica inicial; o estudo [32] que concluiu um pior prognóstico quando está presente um envolvimento motor, cerebelar e esfíncteriano desde o momento do diagnóstico; e o estudo [33] que encontrou na ausência de sintomas motores um prognóstico mais favorável. A conclusão por nós encontrada não está de acordo com os estudos supracitados provavelmente devido à pequena amostra que foi possível ser estudada e em parte também à classificação efectuada da apresentação clínica no momento do diagnóstico, uma vez que esta foi feita com base em dados clínicos e não dos exames auxiliares de diagnóstico de imagem (por ausência destes nalguns casos e por noutros não ser efectuado o exame de imagem com contraste de modo a revelar lesões em actividade).

Quanto à relação entre o sexo e o prognóstico, vários foram os estudos, tais como [31,32,33,35] que concluíram haver relação entre o sexo feminino e um melhor prognóstico para a EM. No entanto, no nosso estudo tal relação não foi verificada, concluindo-se que o sexo não afecta de qualquer modo o prognóstico desta patologia. Uma explicação para esta falta de relação poderá dever-se ao facto de a amostra estudada ser pequena e ter uma prevalência

muito maior de casos do sexo feminino que do sexo masculino, constituindo um eventual viés neste cálculo.

Por fim, foi testada a possível relação entre a idade do doente no momento do diagnóstico e o EDSS actual; contudo, tal relação não foi verificada, ao contrário do que se verificou nos vários estudos encontrados na literatura, como sejam [32,33,35] que afirmam um melhor prognóstico para doentes cujo diagnóstico foi efectuado com uma idade mais precoce.

Prossegue-se esta discussão expondo as limitações e dificuldades na elaboração deste trabalho de investigação: a amostra em estudo é pequena (40 casos), limitou-se, por dificuldades na recolha de dados, a doentes portadores de EM do tipo surto-remissão e com diagnóstico há 3 ou mais anos; foi usado o valor de EDSS em várias ocasiões do estudo estatístico, valor que não sendo totalmente objectivo pode ser alvo de erros (variação inter-observador e intra-observador) aquando do seu cálculo; por fim, a classificação efectuada da apresentação clínica no momento do diagnóstico foi elaborada com base em dados clínicos e não dos exames auxiliares de diagnóstico de imagem, por ausência destes nalguns casos e por noutros não ser efectuado este tipo de exame com contraste (de modo a revelar lesões em actividade).

Por fim, quero referir a extrema importância de se continuar a efectuar investigações na área da EM, patologia ainda com tanto para aprender, de modo a melhorar a qualidade de vida, tratar mais precocemente e de modo mais eficaz, e assim diminuir a angústia do largo número de doentes que actualmente padecem desta doença.

VI. CONCLUSÃO

Pelo estudo desta amostra não encontramos qualquer relação entre o estado funcional actual dos pacientes e a sua forma de apresentação clínica no momento do diagnóstico, o seu sexo e a idade com que a doença é diagnosticada.

Observou-se que há uma relação entre o número de anos de evolução da doença e o estado funcional do doente, prevendo-se um estado funcional pior com o avançar do tempo.

Pelas conclusões alcançadas, afirma-se de extrema importância o esforço no sentido de se apurar um diagnóstico cada vez mais precoce e de criar novas opções terapêuticas eficazes, intervindo na doença numa fase mais inicial, a fim de evitar a progressão da mesma.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Kieseier B.C.; Wiendl H.; Leussink V.I. et al; Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis; J Neurol; 2008; 255 Suppl 6:15-21.
- 2 - Hincapié-Zapata M.E., Suárez-Escudero J.C., Pineda-Tamayo R. et al; Quality of life in multiple sclerosis and other chronic autoimmune and non-autoimmune diseases; Rev Neurol; 2009; 48:225-30.
- 3 - Alonso A., Hernán M.A.; Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review; Neurology; 2008; 71:129-35.
- 4 - Herrera B.M., Ramagopalan S.V., Lincoln M.R. et al; Parent-of-origin effects in MS: observations from avuncular pairs; Neurology; 2008; 71:799-803.
- 5 - Hutter C.D., Laing P.; Multiple sclerosis: sunlight, diet, immunology and aetiology; Med Hypotheses; 1996; 46:67-74.
- 6 - Rosen L.N., Livingstone I.R., Rosenthal N.E.; Multiple sclerosis and latitude: a new perspective on an old association; Med Hypotheses; 1991; 36:376-8.
- 7 - International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler D.A., Compston A. et al; Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study; N Engl J Med; 2007; 357:851-62.

8 - Sadovnick A.D., Yee I.M., Ebers G.C. et al; Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS; *Neurology*; 1998; 50:719-23.

9 - Hensiek A.E., Seaman S.R., Barcellos L.F. et al; Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis; *Neurology*; 2007; 68:376-83.

10 - Kantarci O.H., Barcellos L.F., Atkinson E.J. et al; Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect; *Neurology*; 2006; 67:305-10.

11 - Korn T.; Pathophysiology of multiple sclerosis; *J Neurol*; 2008; 255 Suppl 6:2-6.

12 - Wang H., Munger K.L., Reindl M. et al; Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults; *Neurology*; 2008; 71:1142-6.

13 - Pender M.P.; Preventing and curing multiple sclerosis by controlling Epstein-Barr virus infection; *Autoimmun Rev*; 2009.

14 - Ramagopalan S.V., Valdar W., Dyment D.A. et al; Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis; A population-based study; *Neuroepidemiology*; 2009; 32:257-62.

15 - Ruprecht K.; Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus: new developments and perspectives; *Nervenarzt*; 2008; 79:399-407.

- 16 - Wagner H.J., Munger K.L., Ascherio A.; Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis; *Eur J Neurol*; 2004; 11:833-4.
- 17 - Munger K.L., Peeling R.W., Hernán M.A. et al; Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis; *Epidemiology*; 2003; 14:141-7.
- 18 - Brass S.D., Zivadinov R., Bakshi R.; Acute demyelinating optic neuritis: a review; *Front Biosci*; 2008; 13:2376-90.
- 19 - Chen L., Gordon L.K.; Ocular manifestations of multiple sclerosis; *Curr Opin Ophthalmol*; 2005; 16:315-20.
- 20 - Osborne B.J., Volpe N.J.; Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management; *Cleve Clin J Med*; 2009; 76:181-90.
- 21 - Brochet B., Deloire M.S., Ouallet J.C. et al; Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study; *Clin J Pain*; 2009; 25:211-7.
- 22 - Ziemssen T.; Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue; *J Neurol Sci*; 2009; 277 Suppl 1:S37-41.
- 23 - Laurie B.; International Panel Revises McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis; *Ann Neurol*; 2005.

24 - Sottini A., Capra R., Serana F. et al; Interferon-beta therapy monitoring in multiple sclerosis patients; *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; 2009; 9:14-28.

25 - Rieckmann P.; Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis; *J Neurol Sci*; 2009; 277 Suppl 1:S42-5.

26 - Namaka M., Turcotte D., Leong C. et al; Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies; *Consult Pharm*; 2008; 23:886-96.

27 - Boggild M.; Immunosuppression followed by immunomodulation; *J Neurol Sci*; 2009; 277 Suppl 1:S50-4.

28 - Le Page E., Edan G.; Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis; *J Neurol Sci.*; 2009; 277 Suppl 1:S46-9.

29 - Gaspari M., Saletti D., Scandellari C. et al; Refining an Automatic EDSS Scoring Expert System for Routine Clinical Use in Multiple Sclerosis; *IEEE Trans Inf Technol Biomed*; 2008.

30 - Kurtzke; *Neurology*; 1983; 33:1444-52.

31 - Nicot A.; Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy; *Front Biosci*; 2009; 14:4477-515.

32 - Bergamaschi R.; Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision; *Expert Rev Neurother*; 2006; 6:357-64.

33 - Costelloe L., Thompson A., Walsh C. et al; Long term clinical relevance of criteria for designating Multiple Sclerosis as benign after ten years of disease; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2008.

34 - Amato M.P., Ponziani G.; A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis; *Neurol Sci*; 2000; 21(4 Suppl 2):S831-8.

35 - Hawkins S.A., McDonnell G.V.; Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1999; 67:148-152.

36 - Boster A., Hreha S., Berger J.R. et al; Progressive multifocal leukoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study; *Arch Neurol*; 2009; 66:593-9.

37 - Michael J., Olek, David M. Dawson; Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in *Neurology in Clinical Practice, Principles of Diagnosis and Management*; Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J.; *Neurology in Clinical Practice, Principles of Diagnosis and Management*; 4th ed.; Philadelphia; Butterworth Heinemann; 2004; 1631-1659.

38 - David M. Dawson; Multiple sclerosis and other demyelinating diseases in Manual of Neurologic Therapeutics; Samuels M.A.; Manual of Neurologic Therapeutics; 7th Ed; New York; Little, Brown and Company; 2004; 179-190.

39 – Pestana M.H., Gageiro J.N.; Análise de dados para ciências sociais a complementaridade do SPSS; 5^a edição; Lisboa; Sílabo; 2008; 28-34, 75-76, 79-80, 125-129.