

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA**  
**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA ACOMPANHADOS EM MANAUS-AMAZONAS**

**Bolsista: Gabriel Pina Paiva, FAPEAM**

**MANAUS**

**2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA**  
**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**RELATÓRIO FINAL**

**PIB-S/0066/2008**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA ACOMPANHADOS EM MANAUS-AMAZONAS**

**Bolsista: Gabriel Pina Paiva, FAPEAM**

**Colaboradora: Maria Helena Teixeira Rodrigues**

**Orientador: Prof. Msc. Massanobu Takatani**

**MANAUS**

**2009**

## RESUMO

**Introdução:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença mediada pelo sistema imune, de caráter inflamatório que culmina em processo de desmielinização da substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC). Clinicamente a doença apresenta-se com uma série de sinais e sintomas que variam de acordo com a região do SNC afetada. É a enfermidade neurológica crônica mais freqüente em adultos jovens na Europa e América do Norte. O Brasil é considerado um país com baixa prevalência da doença, existindo, contudo regiões que apresentam média prevalência, como observado nas cidades de São Paulo e Belo Horizonte.

**Objetivos:** A proposta deste trabalho é descrever as características clínicas e epidemiológicas como idade, sexo, naturalidade, tempo e forma evolutiva da doença e os sinais e sintomas mais freqüentes dos pacientes portadores de Esclerose Múltipla acompanhados no período de 1998 a 2009 em um centro de referência na cidade de Manaus. **Metodologia:** O projeto foi realizado no Ambulatório Araújo Lima (AAL) do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Foram incluídos apenas pacientes acima de 18 anos, ambos os sexos, e com diagnóstico de Esclerose Múltipla de acordo com os critérios de Poser et al ou McDonald et al. Aqueles indivíduos com outras condições médicas que poderiam potencialmente causar a clínica neurológica e os achados laboratoriais pesquisados foram excluídos. Os pacientes foram submetidos à avaliação através de história clínica e exame neurológico. **Resultados:** Foram avaliados 25 pacientes, sendo 22 pacientes (88%) do sexo feminino e 3 (12%) do sexo masculino. Do total de pacientes, 17 (68%) eram da raça branca e 8 pacientes (32%), da raça parda. Com relação à naturalidade, 19 (76%) eram naturais do Amazonas, 2 de Belém do Pará, 1 de Brasília, 1 de Recife/PE, 1 de Rio Grande/RS e 1 do Rio de Janeiro/RJ. A idade média dos portadores à avaliação foi de 37,3 ( $\pm$  11,7 anos), com tempo médio de idade do primeiro surto de EM de 28,3 ( $\pm$  9,2 anos) e o tempo médio de doença de 4,9  $\pm$  4,1 anos. A forma evolutiva predominante foi a remitente-recorrente (68%), seguida pelas formas secundariamente progressiva (24%) e primariamente progressiva (8%). Os sinais e sintomas mais freqüentes foram relacionados à disfunção do sistema piramidal, observado em 15 pacientes (60%), seguido de neurite óptica (52%), distúrbios esfinterianos (48%), ataxia e tremor cerebelar (40%), disfunção do tronco cerebral (36%) e mesma proporção encontrada para distúrbio sensitivo.

**Palavras chaves:** Esclerose Múltipla, epidemiologia, características clínicas.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease, with an inflammatory component that leads to the demyelization of the Central Nervous System. This disease shows a wide range of clinical features which depends on the area affected. It's the major cause of non-traumatic neurological disability in young adults in Europe and in the United States, plus it has been associated with high social costs. Brazil is a country where the MS prevalence is low, but there are some areas where it can be found intermediate prevalence, like it was showed in some studies in the city of São Paulo and Belo Horizonte. **Objectives:** This project was designed to describe the clinical and epidemiologic features, such as age, sex, duration, signs and symptoms most frequently, of the patients with MS, who have been followed up in a reference neurological service in the city of Manaus, from 1998 until 2009. **Methodology:** The project had taken place in the Ambulatório Araújo Lima of the Getúlio Vargas University Hospital (Universidade Federal do Amazonas). Patients included in the study must be over 18 years old, both genders, and they had to satisfy the Poser or McDonald criteria. Patients with clinical conditions that could potentially cause the neurological clinical and laboratory findings were excluded. The patients were examined and all the medical records were reviewed. **Results:** Twenty five patients were evaluated, 22 (88%) of them were female and 3 (12%) male. 17 (68%) patients were white and 8 (32%) were no-white. 19 (76%) individuals were born in the Amazonas State, 1 in Belém do Pará, 1 in Recife /PE, 1 in Rio Grande/RS and 1 was born in Rio de Janeiro/RJ. The average age of the patients was 37,3 ( $\pm$  11,7 years old), with mean age at the time of the first relapsing of 28,3 ( $\pm$  9,2 years old); the mean time of disease evolution was 4,9  $\pm$  4,1 years. Relapsing-remitting form was the most common clinical presentation (68%), followed by Secundarily Progressive form (24%) and Primary progressive form (8%). The clinical picture included pyramidal syndrome in 15 patients (60%), followed by optic neuritis (52%), sphincter disturbs (48%), cerebellar syndrome (40%), brainstem syndrome (36%) and sensorial findings (36%).

**Key words:** multiple sclerosis, epidemiologic, clinical features.

**SUMÁRIO**

<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	08
<b>2 - OBJETIVO</b> .....	10
<b>3 - REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	11
3.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM).....	11
3.1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
3.1.3 PATOGENIA.....	14
3.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
3.1.5 EXAMES COMPLEMENTARES.....	18
3.1.6 DIAGNÓSTICO.....	19
3.2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	21
3.2.1 EDSS.....	21
<b>4 – MÉTODOS</b> .....	23
4.1. LOCAL DA PESQUISA.....	23
4.2. DESENHO DO ESTUDO.....	23
4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
4.3 ETAPAS DO ESTUDO.....	24
4.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	24
<b>5 – RESULTADOS</b> .....	25

<b>6 - DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>7 - CONCLUSÕES</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
<b>ANEXO</b> .....	50
<b>APÊNDICE</b> .....	54

**LISTA DE ANEXOS**

1. **Escala expandida do estado de incapacidade – *Expanded Disability Status Scale*.**

**LISTA DE APÊNDICES**

- 1. Termo de consentimento livre e esclarecido.**
- 2. Protocolo de avaliação dos pacientes com Esclerose Múltipla.**

## 1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, imuno-mediada e caracterizada por processo de desmielinização do Sistema Nervoso Central, levando à déficits neurológicos (GOLDMAN et al, 2001).

A incidência da EM é maior entre adultos jovens, com as primeiras manifestações ocorrendo geralmente entre 20 e 40 anos de idade. Acomete com pouca frequência antes da adolescência e declina gradualmente após os 40 anos (GOLDMAN et al, 2001).

Com relação ao sexo, as mulheres são, em média, duas vezes mais acometidas do que os homens. Dentre os diferentes grupos raciais, a prevalência é maior entre os brancos e o acometimento de negros africanos e japoneses é raro (NORSEWORTHY et al, 2000).

As taxas de prevalência variam em diferentes localidades, sendo os países localizados na região temperada os mais acometidos pela doença. Nesses locais, os números de casos novos a cada ano se mantém estável e nos países com baixo número de casos de Esclerose Múltipla, as taxas de incidência mostram-se elevadas (JAMESON et al, 2002).

Os sinais e sintomas da doença surgem de acordo com a área do sistema nervoso central lesionada pelo processo de desmielinização. Entre os principais sintomas estão a fraqueza dos membros, alterações sensoriais, neurite óptica, diplopia e ataxia. A função vesical e intestinal dos pacientes acometidos também pode estar alterada (JAMESON et al, 2002).

As várias formas de evolução clínica da esclerose múltipla podem ser reunida em 4 categorias gerais. A primeira é a forma *remitente-recorrente*, caracterizando-se por episódios recorrentes e imprevisíveis de disfunção neurológica. Os ataques geralmente evoluem durante dias a semanas e podem ser seguidos de recuperação completa, parcial ou ausência de

recuperação. Na maioria dos pacientes esse padrão caracteriza a evolução inicial da doença. EM *secundariamente progressiva* caracteriza-se por um padrão remitente-recorrente no início, porém, torna-se progressiva. Distingui-se da fase remitente-recorrente pela progressão gradual quando os ataques não são mais evidentes. O terceiro padrão, EM *primariamente progressiva*, apresenta uma progressão gradual do comprometimento desde o início da doença, afeta menos de 15% dos pacientes. Na forma progressiva recidivante o paciente evolui desde o início com evolução progressiva do quadro clínico e apresenta crises sobrepostas (GOLDMAN et al, 2001).

O comprometimento neurológico e a incapacidade na EM são avaliados através da escala de *Kurtze Expanded Disability Status (EDSS)*. É importante também por servir como medida auxiliar nas decisões terapêuticas. Avalia a função máxima de cada paciente limitada pelos comprometimentos neurológicos. Consiste em escores em diferentes sistemas funcionais – Piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensorial, intestinal e vesical, óptico, mental – variando de 0 a 6. A partir dos escores em cada sistema o paciente se enquadra em uma escala de 0 – exame neurológico normal – a 10 – morte devido à EM (KURTZKE, 1983).

## **2. Objetivos**

### **2.1- Geral.**

Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados, no período de 1998 a 2009, no Ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas – UFAM.

### **2.2- Específico.**

Descrever a idade, sexo, cor e naturalidade dos pacientes.

Descrever a forma evolutiva da esclerose múltipla.

Descrever os sinais e sintomas clínicos mais freqüentes.

Descrever o tempo de doença dos pacientes.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Esclerose Múltipla

Esclerose múltipla (EM) é uma doença imuno mediada caracterizada por processo inflamatório levando à desmielinização da substância branca do sistema nervoso central e apresenta-se clinicamente por uma variedade de sinais e sintomas de comprometimento neurológico, dependendo do local no sistema nervoso central (SNC) acometido.

As lesões são caracteristicamente disseminadas no tempo e no espaço e a evolução da doença apresenta diversos padrões, desde uma doença benigna com crises ocasionais a uma doença rapidamente progressiva e debilitante, exigindo profundas modificações no estilo de vida (CONFAVREUX E VUKUSIC, 2006).

A EM é superada apenas pelo traumatismo crânio-encefálico como causa de incapacidade neurológica iniciada durante a vida adulta (JAMESON et al, 2002).. É uma doença de elevado custo social, superior mesmo aos custos por acidente vascular encefálico e Doença Alzheimer. Isso se deve principalmente, à alta prevalência e incidência entre os adultos jovens, causando perda precoce da produtividade, tratamento com imunomoduladores extremamente dispendioso e à necessidade de assistência por uma equipe multidisciplinar, como psicólogos, neurologistas, fisioterapeutas, assistentes sociais, entre outros. (PUGLIATII et al, 2006).

### 3.1.2 Epidemiologia

A Esclerose Múltipla acomete principalmente adultos jovens, com as primeiras manifestações, geralmente, por volta da segunda a terceira década de vida. A incidência é baixa antes e durante adolescência e após os 40 anos de idade (GOLDMAN et al, 2001).

Existem diferenças notáveis quanto à prevalência de EM nas diferentes localidades. Segundo a classificação de Kurtzke, prevalência elevada refere-se à mais de 30 casos para cada 100 mil habitantes; média, se houver 5 a 30 casos a cada 100 mil habitantes e; baixa se menos de 5 habitantes a cada 100 mil forem acometidos. Nas regiões mais desenvolvidas e de clima temperado – Nordeste Europeu e Estados Unidos – são observados os mais elevados índices de prevalência, sendo o maior, ao norte da Escócia, com 250 pacientes com EM para cada 100 mil habitantes (NORSEWORTHY et al, 2000)..

Estudos realizados no Brasil demonstram tanto áreas de baixa prevalência, como Pernambuco (FERREIRA et al, 2004), como de alta prevalência, como São Paulo (CALEGARO et al, 2001). Tal variação provavelmente se deve à diversidade genética e à miscigenação observadas no país (GRZESIUK, 2006).

Nas áreas de alta prevalência, verifica-se uma estabilização com relação à taxa de incidência. O aumento no número de casos novos é observado principalmente nas localidades cuja prevalência é baixa (NORSEWORTHY et al, 2000).

É uma doença mais freqüente entre as mulheres que, em média, são duas vezes mais acometidas que os homens (JAMESON et al, 2002). Diversos estudos mostram variações com

relação à proporção de acometimento quanto ao sexo. Pugliatti e colaboradores (2006) observaram diferenças na incidência em diferentes localidades da Europa. Alguns países, como Albânia, Romênia e a região da Sicília na Itália, apresentavam acometimento igual para homens e mulheres, em outros como, Alemanha, Irlanda e Inglaterra, essa proporção foi de 3 mulheres para cada homem.

Estudos em diferentes regiões brasileiras também mostram diferenças quanto ao sexo mais acometido. Dois trabalhos realizados na região Nordeste evidenciaram uma frequência de acometimento 4 vezes maior entre as mulheres (FERREIRA et al, 2004) e (CARDOSO et al, 2006). Na região Sudeste, a proporção foi de 2 mulheres acometidas para cada homem (PAPAIZ-ALVARENGA et al, 1995).

É uma doença mais prevalente em brancos do que em outros grupos raciais, sendo raro em japoneses e negros africanos, embora norte-americanos de origem japonesa e negros norte-americanos apresentem um risco significativo de desenvolver a doença, mostrando a relevância dos fatores ambientais na patogênese da doença (JAMESON et al, 2002).. Em estudo realizado na Bahia, os mulatos apresentaram maior prevalência do que os caucasianos, provavelmente devido à grande população de negros e mulatos existentes (CARDOSO et al, 2006).

Segundo Norseworthy et al (2000), todas essas variações devido à interação de fatores ambientais e genéticos. A ocorrência de picos de incidência em determinadas regiões e, o fato de serem observadas mudanças com relação à frequência de doença entre pacientes com EM e seus descendentes que migram de uma área de alta prevalência para uma área de baixa prevalência, são evidências da importância dos fatores ambientais para o mesmo autor. Já a susceptibilidade genética à EM é evidenciada é devido à diferença de prevalência da doença em diferentes grupos étnicos que residem no mesmo ambiente, risco mais alto de doença

entre os parentes de primeiro, segundo e terceiro grau de pacientes com EM e, pela taxa de concordância entre gêmeos de 25 a 30% entre os monozigotos e 2 a 5% entre os dizigotos.

### 3.1.3 Patogenia

É uma doença caracterizada lesão da mielina do sistema nervoso central, mediada por processos imunes. É de causa desconhecida, sendo observados diversos fatores colaboradores para sua patogênese. Existem evidências de que ocorre interação entre fatores ambientais, susceptibilidade genética culminando nas lesões imuno – mediadas (JAMESON et al, 2002).

Evidências sugerem susceptibilidade genética por alteração de vários genes, cada um colaborando com uma parcela relativamente pequena para o risco global de doença. O complexo principal de histocompatibilidade, localizado no braço curto do cromossomo 6, é a região de susceptibilidade à EM mais estudada, sendo a doença relacionada à alteração no locus gênico do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II, mais especificamente ao alelo DR2. Populações com alta frequência de EM, como observado na Escócia, apresentam alta frequência deste alelo (NORSEWORTHY et al, 2000).

O tema mais estudado com relação à influência dos fatores ambientais na patogênese da EM é a infecção. O fato de aparecimento de surtos da doença após infecção respiratória alta sugere mecanismo de mimetismo molecular entre o vírus e os antígenos da mielina (JAMESON et al, 2002).

Elevadas taxas de prevalência são observadas em países com condições socioeconômicas de alto nível, com melhores condições sanitárias e exposição mais tardia a

agentes infecciosos. Estudo realizado na década de 60 sugere que o risco de EM é maior entre as pessoas que passaram sua infância em casas com boas condições sanitárias (BACH, 2002). Dados epidemiológicos mostram aumento das doenças autoimunes nas últimas décadas nos países desenvolvidos, acompanhado de diminuição da incidência de doenças infecciosas como resultado do uso de antibióticos, vacinação e melhores condições sanitárias. A idade da colonização da flora intestinal também difere entre países – colonização por bactérias gram negativas ocorre tardiamente em indivíduos residentes de países desenvolvidos (BACH, 2002).

Existem evidências que a interação dos fatores acima citados estão relacionados com o desenvolvimento de processo imune resultando na lesão da mielina. Esta é uma membrana proteolítica dos axônios, responsável por acelerar a transmissão de sinais elétricos, através de corrente elétrica saltatória (GUYTON e HALL, 2002).

O evento inicial da lesão no SNC é a quebra da barreira hematoencefálica em um indivíduo geneticamente predisposto. Existem evidências do aumento de moléculas de adesão no endotélio cerebral após infecção sistêmica, permitindo a entrada de leucócitos no SNC. Se programados para reconhecerem o antígeno da mielina, os linfócitos desencadeiam uma resposta inflamatória causando lesão desmielinizante. Geralmente ocorrem na substância branca, atingindo mielina e as células que a produz, conhecidas como oligodendrócitos (FROHMAN et al, 2006).

As diversas células do sistema imune, assim como os seus mediadores, estão envolvidos na patogênese da doença. Dentre essas células, os linfócitos T são as principais. Observam-se os mesmos números dessas células em paciente saudáveis e com EM. Porém, nesses as células imunes estão ativadas, enquanto naqueles estão inativas. As células imunes apresentam maior atividade contra antígenos da mielina como, a proteína básica da mielina, glicoproteína associada à mielina e fosfodiesterase. As células T agem diretamente ou ativando

outras células, como os linfócitos B, contra os antígenos da mielina. Nos pacientes com EM, a resposta à células T tende a ser Th1 e, em pessoas saudáveis, Th2 (FROHMAN et al, 2006).

Os linfócitos B apresentam-se com produção elevada de anticorpos direcionados contra os antígenos da mielina e ativam o sistema complemento. Os macrófagos produzem citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa e interferon gama, produzem agentes reativos do oxigênio, responsáveis por lesão tecidual e, ativam o sistema complemento, responsável por ampliar a resposta inflamatória (FROHMAN et al, 2006).

Ocorre regressão dos sintomas quando há resolução da inflamação seguida de processo de remielinização induzido por oligodendrócitos. Estes re-expressam genes como o da proteína básica de mielina e produzem nova membrana axonal (FROHMAN et al, 2006).

#### **3.1.4 Manifestações clínicas**

O início dos sintomas geralmente ocorre entre os 20 e 40 anos, e estão relacionados com o local anatômico acometido pelo processo inflamatório, resultando em manifestações clínicas diversas. Os sintomas iniciais mais comuns consistem em fraqueza dos membros, alteração sensorial, neurites ópticas, diplopia e ataxia (GOLDMAN et al, 2001).

A fraqueza dos membros pode manifestar-se com perda da força, fadiga ou distúrbio de marcha. É do tipo neurônio motor superior, sendo frequentemente acompanhada de outros sinais piramidais, como espasticidade, hiper-reflexia e sinal de Babinski (JAMESON et al, 2002).

Geralmente a neurite óptica apresenta-se como diminuição da acuidade visual, redução da percepção de cores, falta de nitidez e perda visual grave. Pode haver

comprometimento mono ou bilateral. A diplopia pode resultar de paralisia do VI, III ou IV nervo craniano. Presença de nistagmo é freqüente com a lateralização do olho (JAMESON et al, 2002).

Dentre os sintomas sensoriais incluem-se parestesia, hipestesia, redução da sensibilidade térmica, à vibração, ao toque, ao sentido de posição articular e a presença de dor. A ataxia frequentemente se manifesta como tremores cerebelares, prejuízo dos movimentos alternados rápidos. Pode cursar também com envolvimento da cabeça ou disartria (KURTZKE, 1983).

A disfunção vesical pode ser outra manifestação da doença representada por polaciúria, nictúria, urgência urinária, infecção, incontinência ou retenção urinária, sendo necessário o uso de sonda vesical. Com relação à disfunção intestinal, é caracterizada por constipação ou incontinência fecal (KURTZKE, 1983).

Alterações cognitivas, como perda de memória, desatenção, dificuldade de solucionar problemas também podem estar presentes nos paciente com EM, assim como sintomas depressivos e tentativas de suicídio. Disfunção sexual é freqüente entre os pacientes (GOLDMAN et al, 2001).

A doença pode evoluir de diferentes maneiras, podendo ser classificada em 4 categorias gerais de acordo com um consenso desenvolvido por estudiosos de EM (LUBLIN E REIGNOLD, 1996). A primeira é a forma remitente-recorrente caracterizada por crises que duram dias a semanas e frequentemente ocorre recuperação total ou parcial dentro de semanas a meses. Geralmente, esse padrão caracteriza a evolução inicial da doença e os pacientes permanecem neurologicamente estáveis durante os episódios. A forma secundariamente progressiva caracteriza-se por padrão remitente-recorrente no início, porém, torna-se progressiva. Distingui-se da fase remitente-recorrente pela progressão gradual sem episódios agudos. Na forma primariamente progressiva, a deterioração gradual do quadro

clínico se dá desde o início da doença e, na forma progressiva recorrente, há progressão gradual e crises superpostas a evolução progressiva. É indistinguível da forma primariamente progressiva até o surgimento do primeiro ataque clínico (JAMESON et al, 2002)..

### **3.1.5 Exames complementares**

A ressonância nuclear magnética (RNM) revolucionou o diagnóstico e tratamento da EM, detectando anormalidades típicas em até 95% dos pacientes, graças a sua sensibilidade em detectar lesões na substância branca, particularmente nas seqüências em T2 (JAMESON et al, 2002). As placas de desmielinização cefálica que sofrem realce pelo contraste paramagnético gadolínio são as placas agudas ou em reagudização, mostrando que houve quebra da barreira hemato-cefálica e pode medir a atividade da doença. Áreas de sinais hipointensos na seqüências em T1 ou hiperintensas em T2, nas quais não há realce após injeção de gadolínio, correspondem a placas crônicas de desmielinização e cicatrização (MINGUETTI, 2001).

As regiões mais frequentemente acometidas são a substância branca periventricular e corpo caloso, devido à proximidade com o teto dos ventrículos cerebrais, local rico em pequenos vasos penetrantes. Pedúnculos cerebelares, hemisférios cerebelares e mesencéfalo também são lesões características da doença, apesar de não apresentarem uma freqüência de acometimento elevada. A medula espinhal também pode estar lesada, principalmente a nível cervical (MINGUETTI, 2001).

Um exame que auxilia na identificação de alteração das vias aferentes ou eferentes do SNC é o potencial evocado. Baseia-se no cálculo computadorizado de médias para medir o potencial elétrico do SNC após estimulação dos nervos periféricos ou do encéfalo. As vias avaliadas são as visuais, auditivas e somatossensitivas (aferentes) e a via eferente motora. As anormalidades não são específicas da EM, porém o atraso na latência de um componente do teste sugere processo de desmielinização na via avaliada (JAMESON et al, 2002).

Outro exame que auxilia no diagnóstico da doença é a análise do líquido cefalorraquidiano. Entre as anormalidades encontradas estão a elevação excessiva de leucócitos, especificamente mononucleares e, o aumento no nível da síntese intratecal de imunoglobulinas G (IgG). Para distinguir a presença de IgG sintetizada intratecalmente da imunoglobulina produzida no soro e penetrou no SNC avalia-se a razão da imunoglobulina pela albumina no líquido cefalorraquidiano e no soro (JAMESON et al, 2002).

### **3.1.6 Diagnóstico**

Não existe um exame definitivo para a EM. Os critérios diagnósticos se baseiam na evolução da doença no tempo, doença de caráter progressivo, e no espaço, aparecimento de novas lesões no sistema nervoso central.

De acordo com Poser, quatro categorias de EM são definidas. *Doença clinicamente definida*, caracterizada por dois surtos, com duração mínima de 24 horas cada e com intervalo de no mínimo um mês e, evidência de duas lesões distintas evidenciadas clinicamente ou por exames de imagem. *Doença definida por apoio laboratorial*, caracterizado por duas crises com evidências clínicas ou por exame de imagem de uma lesão associada à alteração do líquido cefalorraquidiano. *Doença clinicamente provável*, quando há evidências clínicas e em exames

de imagem de uma lesão, mas, não há alterações no líquido. *Doença provável por apoio laboratorial*, naqueles em que há elevação da banda oligoclonal no líquido cefalorraquidiano, mas sem evidências clínicas ou alterações no exame de imagem (POSER et al, 1983).

Os critérios de McDonald utilizam uma combinação de evidência clínicas, laboratoriais e de ressonância nuclear magnética (RNM) para diagnosticar a doença. Os critérios se baseiam nos critérios de Poser, mas foram expandidos para abranger o uso de RNM e enfatizar menos a punção lombar. A utilização dos critérios classificam os pacientes com *EM definida* quando existem evidências de disseminação no tempo e espaço, *EM possível* quando se está a espera de evidências de lesões disseminadas no tempo e espaço e, *ausência de EM* (JAMESON et al, 2002).

A disseminação no espaço, segundo os critérios de McDonald, ocorre quando é observado um dos seguintes critérios à realização de RNM – uma lesão destacada com gadolínio ou uma lesão em T2 hiper-intensa onde não se encontra um destaque com gadolínio, ao menos uma lesão infratentorial, ao menos uma lesão justacortical e, ao menos três lesões periventriculares. A disseminação no tempo é demonstrada quando se identifica lesão intensificadora de gadolínio no mínimo três meses depois do evento clínico, caracterizado pela crise, desde que a mesma não ocorra no local do evento clínico original (JAMESON et al, 2002).

Dados sugerem que os critérios de McDonald são capazes de definir esclerose múltipla mais precocemente que os critérios anteriores e, possui um alto nível de sensibilidade e especificidade. Em 2005, foi realizado em Amsterdam um painel para discussão e revisão nos critérios de McDonald, culminando na publicação dos critérios revisados (POLMAN et al, 2005). Os critérios revisados mantêm algumas características do documento publicado em 2001, como a ênfase nos achados clínicos objetivos, dependência de evidências de disseminação no tempo e no espaço, o uso de exames de suporte com a finalidade de acelerar o diagnóstico da

EM e de diminuir os índices de falso negativo e falso positivo e a necessidade de excluir outras causas que justificariam o quadro clínico do paciente avaliado.

### **3.2. Avaliação do paciente com Esclerose Múltipla**

#### **3.2.1. EDSS**

Com a finalidade de avaliar a evolução da doença e o comprometimento neurológico do paciente, facilitando o acompanhamento dos pacientes com Esclerose Múltipla, Kurtzke desenvolveu, em 1953, a Escala do Estado de Incapacidade (Disability Status Scale). Ao verificar que falhava em detectar pequenas variações na gravidade da doença, a escala foi ampliada, passando a se chamar de Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale – EDSS Anexo 1). Tem por finalidade medir a capacidade funcional máxima de cada paciente e quais os déficits neurológicos que a limitam, avaliar a velocidade de progressão da doença e a resposta ao tratamento instituído (KUTZKE, 1983).

A medida consiste em uma escala de graduada de 0 a 10 de acordo com a incapacidade do paciente medida em diferentes estados funcionais. São avaliados oito estados funcionais – Funções piramidais, cerebelares, do tronco encefálico, sensoriais, intestinal e vesical, visuais, mentais e outras alterações, como fadiga (KUTZKE, 1983).

O paciente com pontuação 0 apresenta exame neurológico sem alterações, enquanto o paciente com pontuação 3.5 apresenta incapacidade funcional moderada em um sistema funcional, porém apresenta capacidade de deambulação preservada. Já os pacientes com

pontuação 6.0 necessitam de apoio unilateral intermitente ou constante para deambular (KUTZKE, 1983).

## **4. MÉTODOS**

### **4.1-Local da Pesquisa.**

O projeto foi desenvolvido no Ambulatório Araújo Lima (AAL) do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUVG) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), onde os pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla foram avaliados no período de 01 de agosto de 2007 a junho 2009.

### **4.2-Desenho do Estudo.**

Trata-se de um estudo descritivo (estudo de série de casos) para avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados no período de 1998 a 2009 no AAL-HUGV-UFAM.

#### **4.2.1-Critérios de inclusão.**

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos de idade, ambos os sexos, com diagnóstico de esclerose múltipla segundo os critérios diagnósticos de Poser *et al.* e/ou critérios de McDonald *et al.* e mediante assinatura do termo de consentimento livre e informado (Apêndice 1).

#### **4.2.2-Critérios de exclusão:**

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam patologias compressivo-degenerativas da coluna cervical (espondilose, fraturas e traumas); neoplasias (tumores

extra ou intramedular); vasculopatias da medula (infartos isquêmicos); doenças neurodegenerativas (esclerose lateral amiotrófica, siringomielia); doença desmielinizante que não seja esclerose múltipla tais como encefalomielite disseminada aguda (ADEM); mielopatia infecciosa como espôndilo-discite (tuberculose, bactérias); sorologia positiva para HIV e HTLV-I/II; os que não preencheram os critérios diagnósticos de Poser e/ou critérios de McDonald.

#### **4.3-Etapas do estudo.**

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAM (CAAE número 0139.0.115.000-07). Após a aprovação, os pacientes foram previamente agendados e submetidos à avaliação através de história clínica e exame neurológico utilizando-se o protocolo do Apêndice 2.

#### **4.4-Metodologia estatística.**

Por se tratar de um estudo descritivo os dados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas de frequência onde se calculou as frequências absolutas e relativas simples para os dados categóricos e média, mediana e desvio-padrão (DP) para os dados quantitativos. Na comparação das médias dos dados quantitativos foi utilizada a estatísticas de teste da Análise de variância (ANOVA), pois os dados se distribuíam normalmente (VIEIRA, 2004; ARANGO, 2001).

O software utilizado na análise foi o programa Epi-Info versão 3.5.1 for Windows desenvolvido e distribuído pelo CDC ([www.cdc.gov/epiinfo](http://www.cdc.gov/epiinfo)) e o nível de significância utilizado no teste foi de 5%.

#### 4. RESULTADOS

Esta série de casos avaliou um total de 25 pacientes, sendo 22 pacientes (88%) do sexo feminino e 3 (12%) do sexo masculino. Dos 25 pacientes, 17 (68%) eram da raça branca e 8 pacientes (32%), da raça parda (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição de frequência dos dados sócio-demográficos dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

<b>Variáveis (n = 25)</b>	<b>f<sub>i</sub></b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	3	12,0
Feminino	22	88,0
<b>Idade</b>		
18  --- 24	3	12,0
24  --- 34	7	28,0
34  --- 44	8	32,0
44  --- 54	4	16,0
> 54	3	12,0
Média ± DP	37,3 ± 11,7	
Mediana	37,0	
Amplitude	18 - 60	
<b>Cor</b>		
Branca	12	48,0
Parda	13	52,0
<b>Estado civil</b>		
Casado (a)	11	44,0
Solteiro (a)	11	44,0
Divorciado (a)	2	8,0
Viúvo (a)	1	4,0

Dos 25 pacientes estudados, 19 (76%) eram naturais do Amazonas, sendo 13 de Manaus, 1 de Coari, 1 de Codajás, 1 de Manaquiri, 1 de Parintins, 1 de Tabatinga e 1 de Tefé. Os outros 6 (24%) pacientes eram naturais de outros Estados, sendo 2 de Belém do Pará, 1 de Brasília, 1 de Recife/PE, 1 de Rio Grande/RS e 1 do Rio de Janeiro/RJ.

A idade média dos portadores de EM foi 37,3 ( $\pm$  11,7 anos) com tempo médio de idade do primeiro surto de EM de 28,3 ( $\pm$  9,2 anos) e, idade média na época do diagnóstico foi de 32,5 ( $\pm$  10,3 anos).

O tempo médio de doença foi de 4,9 ( $\pm$  4,1 anos).

A forma evolutiva predominante foi a Recorrente-Remitente (RR) com 17 casos (68%), seguida pela Secundariamente-Progressiva (SP) com 6 casos (24%) e pela forma Primariamente-Progressiva (PP) com 2 casos, representando 8% da amostra (Tabela 2).

Os sintomas iniciais mais freqüentes foram relacionados ao acometimento do tronco cerebral, observado em 12 (48%) dos pacientes, seguido por 11 (44%) pacientes com sintomas de disfunção óptica, 10 (40%) pacientes com sintomas iniciais sensitivos, 8 (32%) pacientes com sinais de acometimento do trato piramidal, 5 (20%) pacientes com disfunção cerebelar e apenas 2 (8%) pacientes com sinais e sintomas de disfunção medular. Dentre os pacientes, 9 (36%) tiveram como sintoma inicial acometimento de apenas 1 sistema, enquanto os demais (54%) tiveram acometimento de pelo menos 2 sistemas (Tabela 2).

A média do EDSS foi de 2,4 com desvio padrão de 1,73 (Tabela 3).

A pontuação EDSS em cada forma clínica está demonstrada na tabela 4.

**Tabela 2.** Distribuição segundo o histórico da doença dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

<b>Variáveis (n = 25)</b>	$f_i$	%
<b>Quadro clínico inicial</b>		
Tronco	12	48,0
Ópticos	11	44,0
Sensitivos	10	40,0
Piramidais	8	32,0
Cerebelares	5	20,0
Medulares	2	8,0
<b>Quadro clínico</b>		
RR	17	68,0
SP	6	24,0
PP	2	8,0
<b>Disfunção vesical</b>		
Sim	12	48,0
Não	13	52,0
<b>Idade dos primeiros sintomas (anos)</b>		
Média ± DP	28,3 ± 9,2	
Mediana	27,1	
Amplitude	16 – 57	
<b>Idade do diagnóstico (anos)</b>		
Média ± DP	32,5 ± 10,3	
Mediana	33,4	
Amplitude	16 – 57	
<b>Tempo de doença (meses)</b>		
Média ± DP	4,9 ± 4,1	
Mediana	4,0	
Amplitude	0,1 – 16	

Os sinais e sintomas clínicos mais freqüentes (Gráfico 1) observados em 25 pacientes estudados foram: fraqueza piramidal em 15 pacientes (60%), neurite óptica em 13 pacientes (52%), distúrbios esfíncterianos em 12 pacientes (48%), ataxia e tremor cerebelar em 10 pacientes (40%), disfunção do tronco cerebral em 9 pacientes (36%), mesma proporção encontrada para distúrbio sensitivo.

**Tabela 3.** Distribuição segundo o resultado do EDSS dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

<b>EDSS</b>	$f_i$	%
< 3,5	15	60,0
3,5  ---  5,5	7	28,0
≥ 6,0	3	12,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Média = 2,4; DP = 1,73; Mediana = 2,0; Mínimo = 0,0; Máximo = 6,5.

**Tabela 4.** Distribuição segundo o resultado do EDSS em relação a forma clínica dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

<b>EDSS</b>	<b>Forma clínica</b>						<b>Total</b>
	<b>PP</b>		<b>RR</b>		<b>SP</b>		
	$f_i$	%	$f_i$	%	$f_i$	%	
< 3,5	-	-	14	82,4	1	16,7	15
3,5  ---  5,5	1	50,0	3	17,6	3	50,0	7
≥ 6,0	1	50,0	-	-	2	33,3	3
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>8,0</b>	<b>17</b>	<b>68,0</b>	<b>6</b>	<b>24,0</b>	<b>25</b>

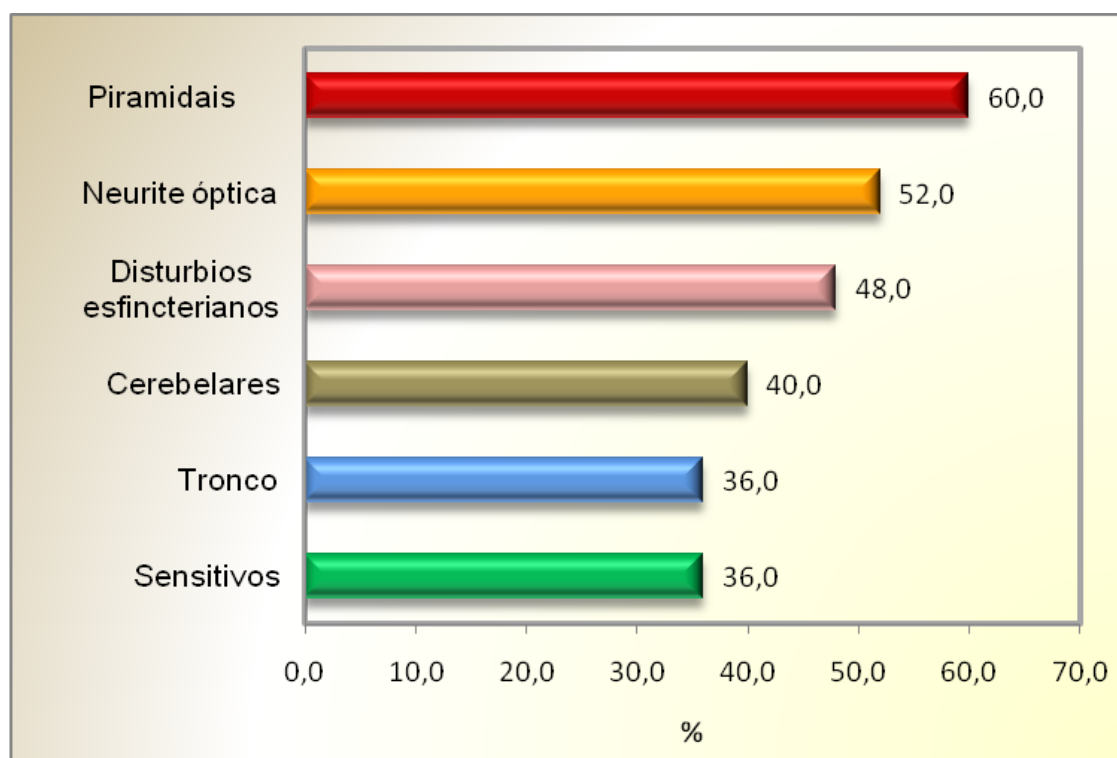
Dentre as comorbidades apresentadas pelos pacientes, a mais freqüente foi a hipertensão arterial, encontrada em 4 pacientes. 3 pacientes tinham o diagnóstico de hipotireoidismo à época da entrevista e 1 paciente tinha diabetes melitos.

Com relação à história familiar, duas pacientes tinham parentesco entre si.

Todos os 25 pacientes realizaram exame de ressonância magnética de crânio e, 9 pacientes realizaram exame de medula espinhal, apresentando imagens compatíveis com doença desmielinizante características de esclerose múltipla. As ressonâncias de medula espinhal eram solicitadas se o paciente tivesse clínica sugestiva de lesão espinhal. Nesse caso, 12 pacientes foram submetidos ao exame, mas apenas 9 tinham lesões compatíveis

com EM. A sorologia para HTLV-I, HIV e VDRL foi negativa em todos os casos. O estudo do líquido de rotina foi realizado em todos os pacientes, porém a pesquisa de bandas oligoclonais foram realizadas em somente 8 pacientes, estando presentes no líquido em 3 casos e ausentes em 5 casos. Em 17 pacientes não foi possível a realização da pesquisa de bandas oligoclonais devido a dificuldades na obtenção do referido exame na localidade.

**Gráfico 1.** Distribuição segundo o quadro clínico atual dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.



Com relação ao tratamento, 22 pacientes estão em uso de imunomoduladores e 3 não fazem uso de nenhum medicamento. Dentre os imunomoduladores, o mais utilizado é o Betaferon, com 8 usuários. Os interferons Avonex e Rebif são usados por 4 e 3 pacientes respectivamente. O acetato de glatiramer é utilizado por 5 pacientes. Os medicamentos metotrexate e ciclofosfamida são usados por 1 paciente cada. Dentre os pacientes que não fazem uso de nenhuma medicação, uma paciente foi submetida à terapia com células-tronco. O tratamento com imunomoduladores adotados nos pacientes de acordo com a forma evolutiva encontra-se na Tabela 5.

**Tabela 5.** Distribuição segundo a forma clínica em relação ao tratamento imunomodulador dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

Tratamento	Forma clínica						Total
	PP		RR		SP		
	f <sub>i</sub>	%	f <sub>i</sub>	%	f <sub>i</sub>	%	
Interferon $\beta$ 1-b (Betaferon®)	-	-	4	23,5	4	66,6	8
Interferon $\beta$ 1-a (Rebif®)	-	-	3	17,6	-	-	3
Interferon $\beta$ 1-a (Avonex®)	1	50,0	3	17,6	-	-	4
Acetato de glatirâmer (Copaxone®)	-	-	5	29,4	-	-	5
Metrotexate®	-	-	-	-	1	16,7	1
Ciclofosfamida®	-	-	1	5,9	-	-	1
Nenhum	1	50,0	1	5,9	1	16,7	3
<b>Total</b>	2	8,0	17	68,0	6	24,0	25

**Tabela 6.** Distribuição segundo a média do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico em meses em relação ao quadro clínico inicial dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

Quadro clínico inicial	Média	DP	Mediana	Amplitude
Tronco	37,9	37,6	19,5	1 – 125
Ópticos	55,1	57,3	43,9	1 – 189
Sensitivos	58,5	45,8	38,6	11 – 137
Piramidais	57,0	60,1	38,6	11 – 189
Cerebelares	46,5	30,1	43,9	11 – 90,3
Medulares	48,4	6,3	48,4	44 – 53

## 6. DISCUSSÃO

No nosso estudo encontramos a predominância da EM no sexo feminino, dado em consonância com a literatura. A proporção de acometimento com relação ao sexo foi de 7,3F:1M, a maior dentre as séries de casos publicadas. Em estudo realizado na cidade de São Paulo, Moreira et al (2000) relatou uma relação 3,1F:1M. Arruda et al (2001) demonstrou uma relação 1,8F:1M na cidade de Curitiba enquanto Papaiz-Alvarenga (1995) relatou relação 3:1 no Rio de Janeiro. Em estudos realizados na região nordeste as mulheres também foram as mais acometidas, apresentando uma relação F:M de 4:1 na Bahia (CARDOSO et al, 2006) e 4,1:1 em Pernambuco (FERREIRA et al, 2004). Em série de casos realizada na cidade de Cuiabá – MT (GRZESIUK, 2006), dos 20 pacientes avaliados 15 (75%) eram do sexo feminino e 5 (25%) do sexo masculino, perfazendo uma relação de 3:1.

Em estudo epidemiológico realizado na Europa (PUGLIATTI et al, 2006), as mulheres também foram as mais acometidas. A relação F:M apresentou variação desde 1,1:1, como na Albânia, até 2,9:1, observado na Alemanha, Grécia e Escócia

Em nossa população os brancos foram os mais encontrados 17 (68%) seguido de 8 pardos (32%). Um dos problemas enfrentados no primeiro ano do projeto foi a classificação dos portadores com relação à raça. Dificuldade observada também na literatura especializada, onde não há um padrão em classificar os pacientes. Alguns estudos classificam seus pacientes como brancos ou negros (ARRUDA et al, 2001), enquanto outros classificam em brancos, negros ou pardos (CARDOSO et al, 2006), ou ainda como brancos, negros, asiáticos (MOREIRA et al, 2000). Em nosso estudo optou-se por incluir pardos e negros em uma mesma classificação.

Em relação à distribuição por raça, a EM é mais comum entre brancos. Estudos epidemiológicos mostram baixa incidência entre negros e orientais. Contrastando esses estudos Cardoso e colaboradores (2006) em trabalho no Estado da Bahia, demonstrou maior acometimento entre mulatos (64%), seguidos por brancos (27%) e por último os negros (9%). Ferreira et al (2004) justifica o alto índice de acometimento entre pardos (93,2%) devido aos critérios adotados para a classificação quanto à distribuição racial. Tais achados não foram corroborados pelas séries de Moreira et al (2000), Callegaro (2001), Arruda (2001), séries nas quais a prevalência foi maior entre brancos.

Cardoso e colaboradores (2006) destacaram a alta prevalência de mulatos e o acometimento freqüente medular e óptico, compatível com neuromielite óptica (NMO) ou doença de Devic. Em sua série, não há distinção entre pacientes com Devic e pacientes com Esclerose Múltipla. Existe um grande debate se a NMO é uma variante da EM ou uma doença distinta.

Doença de Devic é caracterizada por acometimento bilateral do nervo óptico e de mielite transversa ocorrendo concomitantemente ou em um curto intervalo de aparecimento. NMO é mais freqüente entre os negros, asiáticos e indianos, populações caracterizadas pela sua baixa prevalência de EM (LANA-PEIXOTO, 2008). Patologicamente, a doença é caracterizada por extensas áreas de desmielinização ao longo da medula espinhal, associado à necrose, cavitação e lesão axonal acometendo a substância medular branca e cinzenta (LUCCHINETTI et al, 2002). Anti-aquaporina 4 é um anticorpo contra a proteína aquaporina 4 localizada nos astrócitos com alta concentração na barreira hemato-encefálica e possui alta sensibilidade e especificidade para NMO. É possível lesões cerebrais à RM em pacientes com NMO, com características distintas das encontradas na EM (LANA-PEIXOTO, 2008).

A média de idade dos portadores durante a avaliação foi 37,3 ( $\pm$  11,7) anos, sendo a faixa etária entre 34 a 44 anos a mais acometida, com 32% dos pacientes. A idade média dos

pacientes à época do primeiro surto foi de 28,3 ( $\pm$  9,2) anos, dado corroborado pelos trabalhos de Tilbery et al (2000), Callegaro (2001), Papaiz-Alvarenga et al (1995) e Lana-Peixoto et al (1992). Série de casos relatada por Moreira et al (2000) apresentou média de idade ao início da doença mais tardia, com média de 37,7 anos.

Ao avaliarmos a idade de inícios dos sintomas em cada forma clínica de evolução da doença, foi observada uma média de idade de 24,6 ( $\pm$  3,7) anos na forma remitente-recorrente, 26,2 ( $\pm$  3,4) anos na forma secundariamente progressiva e 42 ( $\pm$  9,3) anos na forma primariamente progressiva. Moreira et al (2000) descreveu uma média de idade de 28,6 anos nos pacientes na forma remitente-recorrente, 29,7 na forma secundariamente progressiva e 35,2 anos na apresentação clínica primariamente progressiva. Confavreux e Vukusic (2006) observaram média de idade de 29,4 ( $\pm$  9,3), 29,8 ( $\pm$  9,9) e 40,6 ( $\pm$  10,7) nas formas remitente-recorrente, secundariamente progressiva e primariamente progressiva respectivamente.

Esclerose múltipla pediátrica corresponde aos casos da doença entre crianças e adolescentes até 18 anos de idade (KRUPP et al, 2007). A EM nesta faixa etária é relativamente infreqüente quando comparada com a doença no adulto e apresenta particularidades clínicas e evolutivas importantes. É mais freqüente entre 10 e 18 anos do que abaixo dos 10 anos. Na nossa série de casos, uma paciente apresentou sintomas de comprometimento do tronco cerebral em maio de 2006, recebendo o diagnóstico de esclerose múltipla em novembro do mesmo ano através da disseminação das lesões à RM no tempo e no espaço. Evoluiu com melhora completa dos sintomas após a crise, quadro compatível com a forma remitente-recorrente, a mais comum entre paciente com EM pediátrica, assim como há o predomínio no sexo feminino e a maior freqüência de acometimento do tronco cerebral do que nos adultos. Em crianças e adolescentes podem ocorrer outras formas de apresentação clínica da doença, como crises epilépticas, cefaléia similar à enxaqueca (TILBERY, 2005). Diagnóstico diferencial é

feito com encefalomielite disseminada aguda, em suas formas monofásicas, recorrentes e multifásicas, síndrome clínica isolada (KRUPP et al, 2007).

A média do tempo de doença, correspondente ao intervalo entre o diagnóstico e a data da avaliação, observada em nesta série de casos foi de 4,9 ( $\pm$  4,1) anos. No subgrupo de pacientes da forma remitente-recorrente a média foi de 4,5 anos, 5,1 anos nos pacientes da forma secundariamente progressiva e 9 anos nos pacientes da forma primariamente progressiva.

Confavreux e Vukusic (2006) ao estudarem a história natural da EM, observaram que as formas remitente-recorrente e secundariamente progressiva apresentavam certas semelhanças como idade de início, o grau de recuperação após a primeira crise e o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e uma segunda crise. Observaram como discordância entre as duas formas clínicas o tempo de duração da doença que, em média, era duas vezes maior na forma secundariamente progressiva. Essa relação entre tempo de doença e a forma clínica secundariamente progressiva não foi observada nesta série de casos. Dentre as diferenças relatadas entre as formas remitente-recorrente e primariamente progressiva por Confavreux e Vukusic (2006), a observada em nossa série de casos foi a idade de início mais tardio na forma primariamente progressiva. (Tabela 6).

**Tabela 6.** Idade de início e tempo de doença na EM – comparação entre duas séries de casos com a descrição dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência da cidade de Manaus – AM.

Autores	Forma clínica	Idade de início	Tempo de doença
---------	---------------	-----------------	-----------------

Confavreux e Vukisic (2006)	RR	29,4 ± 9,3	6
	SP	29,8 ± 9,9	16
	PP	40,6 ± 10,7	7
Moreira et al (2000)	RR	28,6	7,3
	SP	29,7	12,7
	PP	35,2	7,6
Presente série	RR	24,6 ± 3,7	4,5
	SP	26,2 ± 3,4	5,1
	PP	42 ± 9,3	9

---

RR – Remitente-recorrente; PP – Primariamente progressiva; SP – Secundariamente progressiva

A forma evolutiva mais observada foi a remitente-recorrente, presente em 68% dos pacientes com EM, em concordância com diversas séries de casos como as de Moreira et al (2000), Callegaro (2001), Arruda (2001), Ferreira et al (2004), Cardoso et al (2006). Em seguida, a forma secundariamente progressiva acometeu 6 (24%) pacientes, proporção semelhantes com a observada por Ferreira et al (2004) em sua série de casos realizada em Pernambuco. O curso primariamente progressivo caracterizou a evolução da EM de 2 (8%) pacientes, assim como nas séries de Moreira et al (2000), Callegaro (2001), Arruda (2001). A forma surto progressiva não foi observada em nenhum paciente. Segundo Lublin e Reingold (1996), essa é a forma mais difícil de ser definida, e caracteriza-se como doença progressiva desde o início,

com surtos claramente definidos com ou sem remissão completa sendo os períodos entre os surtos caracterizados por contínua progressão.

Determinar o início da fase progressiva da doença é difícil e geralmente é avaliado retrospectivamente, ao observar que uma piora progressiva e contínua do quadro clínico do paciente foi estabelecida (ROVARIS et al, 2006). Lublin e Reingold (1996) definem como secundariamente progressiva a forma da EM que inicialmente é caracterizada por surtos e remissões e em seguida apresenta progressão do quadro clínico, associado ou não a surtos ocasionais, e remissões em menor grau. Nos bancos de dados de pacientes com EM, observa-se que quanto maior a duração do seguimento dos pacientes, maior a proporção de casos de formas remitente-recorrente que se converteram em secundariamente progressiva.

Estudos mostram que a idade de início se mostra como o principal preditor de conversão para a forma secundariamente progressiva: quanto maior a idade do primeiro surto, menor o tempo de conversão para forma secundariamente progressiva. Outros fatores relacionados a um menor tempo de conversão para a forma SP são: sexo masculino, recuperação incompleta após primeiro surto, número de crises nos primeiros dois anos de doença e os sintomas iniciais. Sintomas relacionados com a medula espinhal estão associados a um menor tempo de evolução para a forma progressiva, ao contrário dos sintomas visuais e de tronco cerebral (VUKUSIC e CONFAVREUX, 2003).

A tabela 6 compara resultados de diferentes séries de casos brasileiras.

A EM pode ser classificada de acordo com a pontuação do EDSS como leve (até 3.0), moderada (3.5 a 5.5) e grave ( a partir de 6.0). 60% dos pacientes apresentavam a forma leve à época da avaliação, 28% apresentavam doença moderada e 3 pacientes (12%) apresentou a forma grave. A EM é classificada como benigna quando o escore do EDSS menor ou igual a 3 após 10 anos de evolução da doença (THOMPSON, 1986 apud MOREIRA et al, 2000, p. 465). Na presente série, 1 pacientes (4%) apresentou a forma benigna. O acometimento benigno da

EM apresenta-se prevalência variada, Oliveira (1997 apud MOREIRA et al, 2000, p. 465) relata dados semelhantes aos encontrados nesta série, enquanto Moreira et al (2000) relatou apresentação benigna em 19,8% dos pacientes avaliados.

Os sintomas mais freqüentes foram os piramidais, tanto medulares como paraparesia quando cerebrais como hemiparesia/hemiplegia. O mesmo foi observado nos trabalhos de Moreira et al (2000), Callegaro (2001), Oliveira et al (1999). Série de casos de Arruda et al (2001) os sintomas mais freqüentes foram disfunção do tronco cerebral e ataxia cerebelar. Não houve diferença importante entre os sinais e sintomas iniciais e o intervalo de tempo entre o início do quadro e o diagnóstico.

Neurite óptica definida clinicamente por diminuição da acuidade visual e alteração ao exame oftalmoscópico, disfunção do tronco cerebral (disfagia, nistagmo, paralisia facial periférica) e distúrbios esfínterianos foram encontrados em metade dos pacientes, dado compatível com a literatura. Os distúrbios sensitivos, como parestesia, e a disfunção cerebelar também tiveram acometimento compatível com dados de outros estudos.

Estudos demonstram uma forte associação entre as doenças autoimunes (BACH, 2002). Os trabalhos publicados referentes à EM e sua relação com outras doenças autoimunes são conflitantes. Porém, o dado mais consistente é a grande freqüência de doença autoimune da tireóide nos pacientes com EM ou em seus parentes de primeiro grau (BROADLEY et al, 2000). Dentre as comorbidades encontradas nos pacientes de nossa série, o hipotireoidismo foi a mais freqüente.

Tabela 6. Resultados de 6 estudos epidemiológicos brasileiros sobre EM.

Autores	Amostra	Razão de	Idade de	Raça	Forma
---------	---------	----------	----------	------	-------

			gênero F:M	início	(%)	clínica(%)
Moreira et al (2000)	302	3,1:1	37.7	B (94)	RR (72)	
					N (5)	PP (14)
					As (1)	SP (14)
Arruda et al (2001)	200	1,8:1	32±9.9	B (98,5)	RR (91)	
					N (1,5)	PP (8)
						SP (1)
Ferreira et al (2004)	118	4,1:1	39±12,5	B (5)	RR (70,4)	
					N (0,8)	PP (5,9)
					Pd (93,2)	SP (23,7)
Cardoso et al (2006)	121	4:1	31,1±11,02	B (27)	R (91,3)	
					N (9)	P (6,1)
					Pd (64)	SP (1,7)
Grzesiuk (2006)	20	3:1	33,8	B (80)	RR (75)	
					N (20)	PP (5)
						SP (20)
Presente série	25	7,3:1	28,3 ± 9,2	B (68)	RR(68)	
					Pd (32)	PP (8)
						SP (24)

RR – Remitente-recorrente; PP – Primariamente progressiva; SP – Secundariamente progressiva; B – Branco; N – Negro; As – Asiático; Pd – Pardo.

Estudos demonstram uma forte associação entre as doenças autoimunes (BACH, 2002). Os trabalhos publicados referentes à EM e sua relação com outras doenças autoimunes são conflitantes. Porém, o dado mais consistente é a grande frequência de doença autoimune da tireóide nos pacientes com EM ou em seus parentes de primeiro grau (BROADLEY et al, 2000). Dentre as comorbidades encontradas nos pacientes de nossa série, o hipotireoidismo foi a mais freqüente.

O exame de imagem de escolha na EM é a ressonância nuclear magnética, sendo realizada em todos os paciente a RM de crânio e quando havia suspeita de lesão medular, como paraplegia, tetraparesia, o exame de medula era solicitado. O padrão de acometimento foi de lesões supra e infratentoriais em 17 pacientes, associação de lesões supra e infratentoriais e medulares em 6 pacientes, presença de placas desmielinizantes apenas na região supratentorial em 5 pacientes e, associação de lesões supratentorias e medulares em 3 pacientes. O acometimento supratentorial ocorre principalmente na substância branca periventricular e corpo caloso. Lesões infratentoriais acometem os pedúnculos cerebelares, hemisférios cerebelares e mesencéfalo. As lesões na medula espinhal podem ser múltiplas e encontradas em qualquer nível medular (MINGUETTI, 2001). De acordo com os critérios de McDonald relacionados à RNM como meio de demonstrar anormalidade cerebral e de disseminação no tempo, é necessário o cumprimento de dois de três dos seguintes critérios: uma lesão realçada por gadolínio ou nove lesões com hipersinal em T2 no caso de ausência de lesões realçadas pelo contraste; pelo menos uma lesão infratentorial; pelo menos uma lesão justacortical; pelo menos três lesões periventriculares. Uma lesão realçada após gadolínio na medula espinhal equivale a uma lesão semelhante em encéfalo e lesões individuais da medula espinhal contribuem para alcançar o número necessário de lesões com hipersinal em T2 (POLMAN et al, 2005).

Polman e colaboradores (2005), em sua revisão dos critérios de McDonald destacam a importância das lesões medulares como subsídios para o diagnóstico de EM. Lesões medulares com hipersinal em T2 são mais específicas do que as lesões corticais. As características de tais lesões são hipersinal em T2 com pelo menos 3mm de comprimento, mas não superior a dois segmentos vertebrais e ocupando apenas uma porção da medula à secção medular. Para demonstrar disseminação no espaço, as lesões medulares podem substituir uma lesão encefálica infratentorial, mas não lesões periventriculares ou justacorticais.

Apesar da importância, a solicitação de RM de medula espinhal só está indicada no caso de achados clínicos compatíveis com a presença de lesão em tal segmento (POLMAN et al, 2005).

Com relação ao uso de imunomoduladores, o medicamento mais usado foi o Betaferon®, sendo utilizado por 2 pacientes da forma remitente-recorrente e por todos os pacientes da forma secundariamente progressiva. De acordo com o consenso expandido do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS), o imunomodulador betaferon beta 1b é a única droga indicada para o tratamento da forma secundariamente progressiva e um dos medicamentos indicados para a forma remitente recorrente (MOREIRA et al, 2002). Outros medicamentos aprovados para o tratamento desta forma são o Rebif, Avonex e Copaxone, sendo cada um utilizado por 3 pacientes. Dos pacientes que não estão em uso de nenhum imunomodulador, 1 não tem indicação de uso de droga imunomoduladora por apresentar a forma primariamente progressiva, enquanto outro descontinuou tratamento médico e outra foi submetida à terapia por células tronco.

Os interferons começaram a ser usados na EM na década de 1970. Interferon  $\gamma$  promove o aparecimento de surtos, enquanto o interferon  $\beta$  reduz sua frequência (PANITCH et al, 1987). Essa medicação reduz atividade da doença, prolonga o intervalo entre os surtos (COMPSTON e COLES, 2008). Kappos e colaboradores (2007) evidenciaram que o uso do

interferon logo após o primeiro evento previne a evolução da síndrome clínica isolada para EM.

Os principais efeitos adversos são reação no local da injeção, quadro gripal associado à hipertermia, provavelmente devido ao aumento de citocinas. 5 a 30% dos pacientes desenvolvem anticorpos neutralizadores, principalmente durante o primeiro ano de tratamento (SORENSEN et al, 2003).

O estudo EVIDENCE (PANITCH et al, 2002) demonstrou maior eficácia do interferon  $\beta$ -1a aplicado no subcutâneo, durante 3 vezes na semana (Rebif) do que apenas 1 dose semanal (Avonex). No estudo INCOMIN, o Betaferon (interferon  $\beta$ -1b) dado em dias alternados se mostrou superior ao Avonex (interferon  $\beta$ -1a) em uma aplicação semanal (DURELLI et al, 2002). Enquanto o estudo BEYOND não evidenciou diferenças entre o Betaferon e o Acetato de Glatiramer – Copaxone (FILIPPI et al, 2008).

Embora não haja consenso com relação ao mecanismo responsável pela transição da forma remitente recorrente em secundariamente progressiva, estudos epidemiológicos e de neuroimagem indicam que provavelmente ocorre um aumento do processo neurodegenerativo. Isso é evidenciado pelo limitado número de tratamentos disponíveis para essa forma da EM. O medicamento mais estudado nessa forma de doença é o interferon beta, e na presente série de casos, foi o medicamento utilizado por 2/3 dos pacientes na forma secundariamente progressiva. Dentre os estudos realizados, o European multicenter Trial on interferon beta-1b in SPMS (EUSPMS, 1998) foi o único que mostrou um efeito positivo da medicação com relação à progressão da incapacidade, aferido pelo EDSS. O estudo BENEFIT mostrou que o efeito benéfico do interferon na forma secundariamente progressiva, só é observado naqueles pacientes que apresentam altas taxas de surtos da doença (KAPPOS et al, 2007).

Outra estratégia terapêutica na EM, é o uso de imunossuppressores, como o metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina e azatioprina. Em nossa série de casos, uma paciente faz uso de metotrexate, após ter feito uso de Rebif e Betaferon. É necessário intensificar os cuidados com relação aos efeitos colaterais de tais medicamentos, como fibrose pulmonar, hepatotoxicidade, supressão medular, abortos e teratogênese (VUKUSIC e CONFAVREUX, 2003).

Uma paciente não faz uso de terapia imunomoduladora, porém foi submetida à terapia com células-tronco. Este tratamento, avistado como uma possível nova estratégia terapêutica em diversas desordens de caráter auto-imune, baseia-se na erradicação de células imunes auto-reativas através de intensa imunossupressão, conhecida como regime condicionante, e no alcance de uma reconstituição imune total por tecido transplantado autólogo de células-tronco hemato-linfopoiéticas. Estudos pioneiros com essa modalidade de terapia na Esclerose Múltipla iniciaram-se em 1995, e desde então mais de 400 casos tem sido tratados no mundo. (MANCARDI e SACCARDI, 2008).

As principais limitações são que o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas não é a cura da Esclerose Múltipla; é um tratamento com substanciais efeitos tóxicos durante todas as etapas, sendo precoces (febre, reação alérgica ao fator estimulador de colônia, reativação de citomegalovírus, infecção do trato urinário, por exemplo) ou tardios, ou seja, com aparecimento após cem dias e ligados à infecção por vírus varicela-zoster, ocorrência de desordem auto-imune secundária (por exemplo, tireoidite), aquisição de inibidores de anti-fator VIII ou citopenias auto-imunes. Além disso, tem um taxa de mortalidade ligada ao transplante em torno de 1-2% e não há consenso sobre o melhor regime condicionante em relação às taxas mais altas entre eficácia e toxicidade. (MANCARDI e SACCARDI, 2008).

Contudo, podemos ser otimistas porque o transplante autólogo tem a capacidade de praticamente suprimir a inflamação, pode arrastar a progressão do comprometimento em quase 60-70% dos casos severos, é uma terapia poderosa para as formas malignas de EM e pode induzir uma profunda recapitulação do sistema imune por um período de no mínimo dois anos. Os estudos demonstram ainda que os pacientes com comprometimento mais severo, com um alto EDSS pré-transplante (>6) geralmente continuam a deteriorar e progredir apesar do tratamento, enquanto aqueles com EDSS  $\leq 6$  responder melhor e não mostram aumento de disfunção no período de acompanhamento. Interessantemente, quando se analisa os resultados quanto à idade (mais ou menos que 40 anos) e o tempo de doença (menos ou mais de 5 anos de diagnóstico), percebe-se que os pacientes mais jovens que 40 anos de idade tem um desfecho significativamente melhor, independente do tempo de doença. Finalmente, o número de recaídas após transplante diminui consideravelmente na maioria dos estudos, além de apontarem uma melhora importante na avaliação física e de saúde mental, demonstrando avanço na qualidade de vida desses pacientes. (MANCARDI e SACCARDI, 2008).

## 6. CONCLUSÕES

Apesar de a EM ser observada na quase totalidade do território brasileiro, em Manaus devido à dificuldade na realização dos exames propedêuticos exigidos pelos critérios da época, os primeiros casos confirmados, foram diagnosticados nos grandes centros médicos do Brasil. Atualmente o diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla estão sendo realizados em nossa região, porém, as características clínicas e epidemiológicas dos nossos pacientes são desconhecidas, necessitando de informações acerca desses dados. Nosso estudo veio, portanto elucidar o perfil carente e desconhecido dessa população de pacientes.

Em nossa região, as mulheres são mais acometidas, e a idade de início na maioria dos pacientes se situou na segunda e terceira décadas. Com relação à raça, pacientes brancos foram a maioria nesta série. A forma remitente-recorrente foi a mais freqüente, seguida pelas formas secundariamente progressiva e primariamente progressiva. Sintomas de acometimento do trato piramidal como paraparesia, paraplegia, hemiparesia foram os mais observados neste estudo. Outros sintomas frequentemente observados foram a diminuição da acuidade visual, distúrbios esfínterianos e sinais de acometimento do tronco cerebral, como paralisia facial periférica, disfagia e vertigem.

É importante conhecer o padrão de acometimento dos paciente de EM em nossa região, assim como sinais e sintomas mais freqüentes ao inicio do quadro e com a evolução do mesmo para facilitar o diagnóstico precoce e assim, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, ao instituir um tratamento precoce. Para educar e conscientizar os pacientes é necessário saber como eles se comportam, qual a sua provável evolução e complicações, o que foi evidenciado entre os pacientes da nossa região neste trabalho.

## 7. Referências:

**ARANGO, H.** *Bioestatística teórica e computacional*. Guanabara Koogan, 2001

**ARRUDA, W.; SCOLA, R.; TEIVE, H.; WERNECK, L.** *Multiple sclerosis : report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series*. *Arquivos de Neuropsiquiatria* v. 59 pp.165-170, 2001.

**BACH, J.** *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease*. *New England Journal of Medicine* v.347 pp.911-921, 2002.

**BROADLEY, S.; DEANS, J.; SAWCER, S.; CLAYTON, D.; COMPSTON, D.** *Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis*. *Brain*, v.123, pp.1102-1111, 2000.

**CALLEGARO, D.; GOLDBAUM, M.; MORAIS, L.** *The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil*. *Acta Neurologica Scandinavica* v 104 pp. 208-213, 2001.

**CARDOSO, E.; FUKUDA, T.; PEREIRA, J.; SEIXAS, J.; MIRANDA, R.; RODRIGUES, B.; SABACK, T.; ANDRADE, R.; CARDOSO, G.; MARTINEZ, R.; AVENA, J.; MELO, A.** *Clinical and epidemiological profile of a multiple sclerosis in a reference center in the state of Bahia, Brazil*. *Arquivos de Neuropsiquiatria* v. 64 pp.727-730, 2006.

**COMPSTON, A.; COLES, A.** *Multiple sclerosis*. *Lancet*, v.372, pp.1502-1517, 2008.

**CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.** *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. *Brain* v.129 pp 606-616

**DURELLI, L.; VERDUN, E.; BARBERO, P.** *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicenter study (INCOMIN)*. *Lancet*, v.359, pp.1453-1460, 2002.

**EPI-INFO**, Versão 3.3 for Windows, produzido e distribuído gratuitamente pelo Centro de Controle de Doenças - CDC, Califórnia, janeiro de 1997.

**FERREIRA, M.L.B.; MACHADO, M.I.; VILELA, M.L.; GUEDES M.J.; ATAÍDE, L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.** *Epidemiologia de 118 casos de Esclerose Múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração em Pernambuco.* Arquivos de Neuropsiquiatria v. 62, pp. 1027-32, 2004.

**FILIPPI, M.; ARNASON, B.; COMI, G.** *Magnetic resonance imaging findings of a phase III trial comparing Betaferon with Copaxone treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Journal of Neurology, v.255, supply 2, 2008.

**FRHOMAN, E.; RACKE, M.; RAINE, C.** *Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis.* New England Journal of Medicine v.354 pp.942-955, 2006.

**GOLDMAN, L.; BENNET, J.; DRAZEN, J.; GILL, G.; GRIGGS, R.; KOKKO, J.; MANDELL, G.; POWELL, D.; SCHAFER, A.** *CECIL – Tratado de Medicina Interna.* 21ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

**GRZESIUK, A.** *Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de Esclerose Múltipla acompanhados em Cuiabá – Mato Grosso.* Arquivos de Neuropsiquiatria v.64, pp.635-638, 2006.

**GUYTON, A.; HALL, J.** *Tratado de fisiologia médica.* 10ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002

**JAMESON, J.; HAUSTER, S.; LONGO, D.; KASPER, D.; FAUCI, A.; BRAUNWALD, E.** *Harrison Medicina Interna.* 15ª Edição. São Paulo : McGraw-Hill, 2002.

**KAPPOS, L.; FREEDMAN, M.; POLMAN, C.** *Benefit study. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after the first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3 year follow-up analysis of the BENEFIT study.* Lancet, v. 370, pp.389-397, 2007.

**KRUPP, L.; BANWELL, B.; TENEMBAUM, S.** *Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders.* Neurology, v. 68, supplement 2, S7-S12, 2007.

**KURTZKE, J.** *Rating neurological impairment in multiple sclerosis : An extended disability status scale(EDSS).* Neurology v.3, pp.1444-1452, 1983.

**LANA-PEIXOTO, M.; LANA-PEIXOTO, Ml.** *Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike?* Arquivos de neuropsiquiatria v. 50, pp.119-125, 1992.

**LANA-PEIXOTO, M.** *Devic's neuromyelitis optica – a critical review.* Arquivos de neuropsiquiatria, v. 66, pp. 120-138, 2008.

**LUBLIN, F.; REINGNOLD, S.** *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.* Neurology v.46 pp.907-911, 1996.

**LUCCHINETTI, C.; MANDLER, R.; McGAVERN, D.** *A role for humoral mechanism in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica.* Brain, v. 125, pp.1450-1461, 2002.

**MANCARDI, G.; SACCARDI, G.** *Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis.* Lancet Neurology, v.7, pp.626-636, 2008.

**MINGUETTI, G.** *Ressonância magnética na esclerose múltipla.* Arquivos brasileiros de neuropsiquiatria v.59 pp.563-569, 2001.

**MOREIRA, M.; FELIPE, E.; MENDES, M.; TILBERY, C.** *Esclerose múltipla – estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos.* Arquivos brasileiros de neuropsiquiatria v.58, pp.460-466, 2000.

**MOREIRA, M; LANA-PEIXOTO, M.; CALLEGARO, D.; HAUSSEN, S.; GAMA, P.; GABBAI, A.; ROCHA, F.; LINO, A.** *Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da Esclerose Múltipla.* Arquivos brasileiros de neuropsiquiatria v.60, pp.875-880, 2002

**NITRINI, R.; BACHESCHI, L.** *A neurologia que todo médico deve saber*. Editora Atheneu, 2ª Edição. 2003.

**OLIVEIRA, E.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.** *Esclerose múltipla – estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM*. Arquivos brasileiros de neuropsiquiatria vv. 57, pp.51-55, 1999.

**NOSEWORTHY, J.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B.** *Multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine v.343, pp.938-951, 2000.

**PANITCH, H.; HIRSCH, R.; HALEY, A.; JOHNSON, K.** *Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon*. Lancet, v.1, pp.662-667, 1993.

**PANITCH, H.; GOODIN, D.; FRANCIS, G.** *Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial*. Neurology, v.59, pp.1496-1506, 2002.

**PAPAIZ-ALVARENGA, R.; SANTOS, C.; ABREU, J.** *Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro*. Revista Brasileira de Neurologia v. 58 pp. 51-55, 1995.

**POSER, C.; PATY, D.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.; DAVIS, F.; EBERS, G.** *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of neurology v.13 pp.227-31, 1983.

**POLMAN, C.; REINGOLD, S.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.; METZ, L.; McFARLAND, H.; O'CONNOR, P.; THOMPSON, A.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J.** *Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revision to the "McDonald Criteria"*. Annals of neurology, v.58, pp.840-846, 2005.

**PUGLIATTI, M.; ROSATI, G.; CARTON, H.; RIISE, T.; DRULOVIC, J.; VÉCSEI, L.; MILANOV, I.** *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*. European Journal of Neurology v.13 pp.700-722, 2006.

**ROVARIS, M.; CONFAVREUX, C.; FURLAN, R.; KAPPOS, L.; COMI, G.; FILIPPI, M.** *Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges.* Neurology, v.5, pp. 343-355, 2006.

**SORENSEN, P.; ROSS, C.; CLEMMESSEN, K.** *Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remiting multiple sclerosis.* Lancet, v.362, pp.1184-1191, 2003.

**TILBERY, C.** *Esclerose múltipla no Brasil – aspectos clínicos e terapêuticos.* 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, pp. 239-250, 2005.

**TILBERY, C.; FELIPE, E.; MENDES, M.; FRANÇA, A.** *Interferon beta 1ª na esclerose múltipla: experiência de um ano em 62 pacientes.* Arquivos de neuropsiquiatria v.58, pp.452-459, 2000.

**VIERA, S.** *Bioestatística, Tópicos Avançados.* 2ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004.

**VUKUSIC, S.; CONFAVREUX, C.** *Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis.* Journal of Neurological Science, v. 206, pp. 135-137, 2003.



## Anexo 1

**ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE DE KURTZKE (EDSS).** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983;33:1444-1452.

- 0.0** – Exame neurológico normal (todos grau 0 em Sistemas Funcionais[SF]; grau cerebral 1 aceitável)
- 1.0** – Nenhuma incapacidade, sinais mínimo em um SF (ou seja grau 1 excluindo grau cerebral 1)
- 1.5** – Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de um SF (mais de um grau 1 excluindo grau cerebral 1)
- 2.0** – Incapacidade mínima em um SF (um SF, grau 2, outros 0 ou 1)
- 2.5** – Incapacidade mínima em dois SF (dois SF grau 2, outros 0 ou 1)
- 3.0** – Incapacidade moderada em um SF (um grau SF grau 3, outros 0 ou 1), incapacidade leve em três ou quatro SF (três/quatro SF grau 2, outros 0 ou 1) embora totalmente ambulatoriais
- 3.5** – Totalmente ambulatorial, porém com incapacidade moderada em um SF (um grau 3) e um ou dois grau 2; ou dois SF grau 3; ou cindo SF grau 2 (outros 0 ou 1)
- 4.0** – Totalmente ambulatorial sem ajuda, auto-suficiente, de pé e aproximadamente 12 horas por dia apesar da incapacidade relativamente grave, consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo limites dos níveis anteriores. Capaz de andar sem ajuda ou sem descanso aproximadamente 500 metros.
- 4.5** – Totalmente ambulatorial sem ajuda, de pé e aproximadamente maior parte do dia, capaz de trabalhar um dia inteiro, podendo por outro lado ter alguma limitação de atividade total ou requerer assistência mínima; caracterizado com incapacidade relativamente grave; normalmente consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores excedendo limite dos níveis anteriores. Capaz de andar sem ajuda ou sem descanso por aproximadamente 300 metros.
- 5.0** – Ambulatorial sem ajuda ou descanso para aproximadamente 200 metros; incapacidade grave suficiente para diminuir todas as atividades diárias (ou seja, trabalhar todo o dia sem provisões especiais). (Os SFs normalmente equivalentes são um grau 5 sozinho, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores normalmente excedem as especificações para nível 4.0)
- 5.5** – Ambulatorial sem ajuda ou descanso para aproximadamente 100 metros; incapacidade grave suficiente para impedir todas as atividades diárias. (Os SFs normalmente equivalentes são um grau 5 sozinho, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores, normalmente excedendo aqueles para o nível 4.0).

**6.0** - Assistência constante intermitente ou unilateral (bengala, muleta ou suporte) obrigado a andar aproximadamente 100 metros com ou sem descanso. (Os SFs normalmente equivalentes são combinados com mais de dois SFs grau 3+)

**6.5** – Assistência bilateral constante (bengala, muleta ou suporte) obrigado a andar aproximadamente 20 metros com ou sem descanso. (Os SFs normalmente equivalentes são combinados com mais de dois SFs grau 3+).

**7.0** – Incapaz de andar além de 5 metros mesmo com ajuda essencialmente restrito a cadeira de rodas; se locomove sozinho na cadeira de rodas padrão e se transfere sozinho; de pé e aproximadamente na cadeira de rodas por 12 horas ao dia. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente, grau piramidal 5 sozinho).

**7.5** - Incapaz de dar mais que alguns passos; restrito a cadeira de rodas; pode requerer ajuda para transferir-se; locomove-se sozinho, porém não consegue se manter na cadeira de rodas padrão o dia todo; pode requerer uma cadeira de rodas motorizada. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações com mais de um SF grau 4+).

**8.0** – Essencialmente restrito a cama ou cadeira ou conduzido em cadeira de rodas, podendo estar fora da cama maior parte do dia; preserva muita das funções de cuidados pessoais; normalmente possui uso eficiente dos braços. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações, geralmente grau 4+ em diversos sistemas)

**8.5** – Essencialmente restrito a cama maior parte do dia; possui pouco uso efetivo do(s) braço(s); preserva muita das funções de cuidados pessoais. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações, geralmente em grau 4+ em diversos sistemas).

**9** – Paciente de cama impotente; pode comunicar-se e alimentar-se. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações, maior parte grau 4+).

**9.5** – Paciente de cama totalmente impotente, incapaz de se comunicar efetivamente ou comer/engolir. (Os SFs normalmente equivalente são combinações, na sua maioria todas grau 4+).

**10** – Morte devido à Esclerose Múltipla.

## **ESCALA DO ESTADO DO SISTEMA FUNCIONAL DE KURTZKE**

### **FUNÇÕES PIRAMIDAIAS**

0 : normal

1 : sinais anormais sem incapacidade.

2 : incapacidade discreta.

3 : hemiparesia ou paraparesia moderada; monoparesia grave.

- 4 : hemiparesia ou paraparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.
- 5 : paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada.
- 6 : quadriplegia
- V : desconhecido

### FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL

- 0 : normal
- 1 : somente sinais.
- 2 : nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.
- 3 : nistagmo grave, fraqueza extraocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
- 4 : disartria ou outra incapacidade acentuada.
- 5 : incapacidade de engolir ou falar.
- V. desconhecido.

### FUNÇÕES CEREBELARES

- 0 : normal
- 1 : sinais normais sem incapacidade.
- 2 : ataxia discreta.
- 3 : ataxia de tronco ou apendicular moderada.
- 4 : ataxia grave, em todos membros.
- 5 : incapaz de realizar movimentos coordenados devido ataxia.
- V : desconhecido
- X : é usado após cada número quando existe fraqueza muscular (grau 3 ou mais no piramidal) interferindo com o teste.

### FUNÇÕES SENSORIAIS

- 0 : normal.
- 1 : somente sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuídas, em um ou dois membros.
- 2 : diminuição discreta da sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou diminuição moderada da sensib. vibratória em um ou dois membros; ou diminuição da vibratória em 3 ou 4 membros.
- 3 : diminuição moderada da sensib tátil, dolorosa ou de posição, e/ou perda da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição discreta na tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de todos testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros.
- 4 : diminuição acentuada da sensib tátil ou dolorosa ou perda da propriocepção, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dolorosa e/ou diminuição proprioceptiva grave em mais de 2 membros.
- 5 : Perda da sensibilidade em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.

6 : Anestesia do pescoço para baixo.  
V. desconhecido

### FUNÇÕES INTESTINAIS

0 : função normal  
1 : obstipação intestinal (menos de 1 vez/dia) e sem incontinência  
2 : obstipação intestinal diária e sem incontinência  
3 : incontinência até 1 vez/semana  
4 : incontinência mais de 1 vez/semana mas não diária  
5 : sem controle do esfíncter retal  
6 : grau 5 mais grau 5 nas funções vesicais  
X : adicionar para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.

### FUNÇÕES VESICAIS

0 : função normal  
1 : sintomas vesicais sem incontinência  
2 : incontinência até 1 vez/semana  
3 : incontinência mais de 1 vez/semana  
4 : incontinência urinária diária (ou mais)  
5 : cateterização contínua  
6 : grau 5 mais grau 5 nas funções intestinais  
X : adicionar para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.

### FUNÇÕES CEREBRAIS (OU MENTAIS)

0 : normal.  
1 : somente alteração do humor (euforia ou depressão)  
2 : leve comprometimento mental.  
3 : moderado comprometimento mental.  
4 : acentuado comprometimento mental.  
5 : demente ou incapaz.  
V : desconhecido

### FUNÇÕES VISUAIS OU ÓPTICAS

0 : normal.  
1 : escotoma com acuidade visual (corrigida) maior que 20/30.  
2 : pior olho com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59.  
3 : pior olho com extenso escotoma, ou diminuição moderada em campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.

4 : pior olho com diminuição acentuada de campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

5 : pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

6 : grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

V. desconhecido

X. é adicionado para graus 0 a 6 quando está presente palidez de papila.

## OUTRAS FUNÇÕES

O : nenhuma

1 : outros achados neurológicos atribuídos a EM (especificar)

V : desconhecido

**APÊNDICE 1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**(AMBULATÓRIO ARAÚJO LIMA E HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS)**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Os pesquisadores Massanobu Takatani (orientador) e Gabriel Pina Paiva (bolsista) pedem autorização para avaliar seu prontuário que irá ajudar na realização das atividades do Projeto de Pesquisa **“Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em Manaus-Amazonas”**. Se você autorizar essa avaliação, utilizaremos seu prontuário para colher dados clínicos ( tempo da doença, evolução da doença, principais sinais e sintomas apresentados) para a formação de um banco de dados dos pacientes com Esclerose Múltipla. Ao autorizar a análise do seu prontuário, você não terá prejuízos e/ou desconfortos.

Mesmo após a sua autorização, terá o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento fornecido pelo pesquisador. Você não terá nenhuma despesa e também nenhuma remuneração. Conseqüentemente a vantagem de sua participação é apenas de caráter científico ao auxiliar este estudo que proporcionará maiores conhecimentos acerca da Esclerose Múltipla na nossa região.

Os resultados da pesquisa serão analisados e divulgados, porém sua identidade será mantida em sigilo para sempre. Se você quiser saber mais detalhes e os resultados da pesquisa, faça contato com o pesquisador Massanobu Takatani pelo telefone (92) 9987-2079 / 3584-3219 ou pelo E-mail: [takatani@vivax.com.br](mailto:takatani@vivax.com.br); ou com o pesquisador Gabriel Pina Paiva pelo telefone (92) 9136-8096 / 3232-9744 ou pelo E-mail: [gpina86@gmail.com](mailto:gpina86@gmail.com)

Consentimento Após–Informação

Eu, \_\_\_\_\_, por me considerar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste documento e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente dou meu consentimento para inclusão como participante da pesquisa e atesto que me foi entregue uma cópia desse documento.

\_\_\_\_\_-\_\_\_\_\_-

Assinatura do participante

o



\_\_\_\_\_-

Data

\_\_\_\_\_-

Massanobu Takatani (CRM 2334)

Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_-

Gabriel Pina Paiva (RG 17743869)

Bolsista

Impressão do dedo  
polegar

\_\_\_\_\_-\_\_\_\_\_-

Data

**APÊNDICE 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS  
 AMBULATÓRIO ARAÚJO LIMA

**Projeto – “Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados em uma unidade de referência na cidade Manaus-AM.”**

**1. IDENTIFICAÇÃO**

NOME: \_\_\_\_\_ SEXO: ( )M ( )F

Nº PRONTUÁRIO : \_\_\_\_\_ DATA DA AVALIAÇÃO: / /

DATA DE NASCIMENTO: / / COR: ( )Branco ( )Pardo ( )Negro ( )Amarelo ( ) Índio

ESTADO CIVIL: ( ) casado(a) ( ) solteiro(a) ( ) viúvo(a) ( ) união estável ( ) divorciado(a)

TELEFONE:

NATURALIDADE: \_\_\_\_\_ PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

**2. HISTÓRICO DA DOENÇA**

Início dos sintomas (mês/ano): ..... / ..... Idade: ..... anos

Diagnóstico inicial (mês/ano): ..... / ..... Idade: ..... anos

SINAIS/SINTOMAS INICIAIS DA E.M.

- ( ) Piramidais
- ( ) Medulares
- ( ) Ópticos
- ( ) Sensitivos
- ( ) Tronco
- ( ) Cerebelares

Número de crises desde o início da doença: ( )1-3 ( )4-6 ( )7-9 ( )10-12 ( )>12

Intervalo de tempo (meses) entre os dois primeiros surtos:

Número de surtos nos últimos dois anos:

#### FORMA CLÍNICA:

- ( ) Recorrente – Remitente (surto-supressão)
- ( ) Secundariamente progressiva
- ( ) Primariamente progressiva
- ( ) Progressiva primária com Recorrências

#### TRATAMENTO (FASE AGUDA):

pulsoterapia com metilprednisolona ( ) prednisona ( ) ( )outros .....

Tipos de tratamento imunomodulador /imunossupressor adotados atualmente.

- ( ) Interferon beta 1-a: Rebif 22 ug ( ) Rebif 44ug ( ) Avonex ( )
- ( ) Interferon beta 1-b: Betaferon
- ( ) Acetato de glatirâmer: Copaxone
- ( ) Metotrexate
- ( ) Ciclofosfamida
- ( ) Mitoxantrone
- ( ) Outros: ( ) .....
- ( ) Já usou no passado: Rebif ( ) Betaferon( ) Avonex( ) Copaxone( )
- outros : .....

Comorbidades:

HAS ( ) DM( ) AVC ( ) Epilepsia( ) Cardiopatia ( ) Outros:

História familiar de EM: Sim( ) quantos .....; grau de parentesco ..... Não( )

Ressonância magnética:

Inicial: / /

Última: / /

Resultado:

Resultado:

Tomografia computadorizada:

Inicial: / /

Última: / /

Resultado:

Resultado:

Líquor(eletroforese): Não( ) Sim( ) Data: / /

Resultado:

POTENCIAL EVOCADO: Não( ) Sim ( ) Data: / /

Resultado:

### 3. SINAIS E SINTOMAS

a) ( ) fadiga

b) ( ) funções piramidais

Monoparesia – ( )Leve ( )Moderada ( )Grave

Moplegia – ( )Leve ( )Moderada ( )Grave



## f) FUNÇÕES INTESTINAIS E VESICAIS

Polaciúria ( )      Urgência urinária ( )      Nictúria( ) Freqüência: .....

Retenção urinária ( )      Incontinência urinária( )

ITU ( )      Freqüência:

Necessidade de cateterismo ( )      Freqüência:

Constipação ( )      Incontinência fecal( )

Urgência fecal ( )

## g) FUNÇÃO CEREBRAL(MENTAL)

( ) Alteração de humor      Especificar:

( ) Redução do raciocínio      Leve( )      Moderada ( )      Acentuada ( )

( ) Síndrome cerebral crônica

( ) Perda da memória

## h) FUNÇÕES VISUAIS (ÓPTICAS)

( ) Diminuição da acuidade visual

( ) Falta nitidez

( ) Redução da percepção das cores

( ) Perda da percepção da luz

( ) Diplopia

( ) Acometimento      unilateral( )      bilateral( )

## i) LOCOMOÇÃO

- Ambulatorial sem ajuda ou sem descanso por aproximadamente 300 metros
- Ambulatorial sem ajuda ou sem descanso por aproximadamente 200 metros
- Ambulatorial sem ajuda ou sem descanso por aproximadamente 100 metros
- Assistência constante intermitente ou unilateral (bengala, muleta ou suporte) e anda aproximadamente 100 metros com ou sem descanso
- Assistência bilateral constante (bengala, muleta ou suporte) e anda 20 metros sem descanso
- Incapaz de andar além de 5 metros mesmo com ajuda, essencialmente restrito à cadeira de rodas padrão e se transfere sozinho.
- Restrito à cadeira de rodas, pode requerer ajuda para se transferir; locomove-se sozinho mas não se mantém na cadeira de rodas padrão o dia todo; pode requerer cadeira motorizada
- Restrito a cama (menor parte do dia) ou cadeira ou conduzido em cadeira de rodas
- Restrito a cama maior parte do dia
- Paciente de cama impotente

## j) OUTROS SINAIS/SINTOMAS

- Alterações de temperatura
- Sinal de Lhermitte
- Sintomas paroxísticos
- Outros: -

-

-

-

-

-

-

4. PONTUAÇÃO EDSS: