



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

ANA BEATRIZ CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA NA CIDADE DE
VOLTA REDONDA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO
2015

ANA BEATRIZ CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA NA CIDADE DE
VOLTA REDONDA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria
Papais Alvarenga
Coorientador: Prof. Dr. Pierre-Marie Preux

RIO DE JANEIRO
2015

P436 Pereira, Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama.
Prevalência e incidência de esclerose múltipla na cidade de Volta Redonda no Estado do Rio de Janeiro / Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira, 2015.
139 f. ; 30 cm

Orientadora: Regina Maria Papais Alvarenga.
Coorientador: Pierre-Marie Preux.
Tese (Doutorado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

1. Esclerose Múltipla. 2. Prevalência. 3. Incidência. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II. Preux, Pierre-Marie. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD - 616.834

ANA BEATRIZ CALMON NOGUEIRA DA GAMA PEREIRA

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA NA CIDADE DE
VOLTA REDONDA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Sonia Regina da Silva Carvalho
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Ulisses Cerqueira Linhares
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Denise Sisterolli Diniz
Universidade Federal de Goiás (UFG)

Prof^a. Dr^a. Heloíse Helena de Figueiredo Siqueira
Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT

DEDICATÓRIA

Três mulheres se fazem presentes e importantes em minha vida...

É a elas que dedico carinhosamente esse trabalho:

Maria Amália, minha mãe, pelo início de tudo.

Luiza, minha filha, pela continuidade da vida.

Regina Alvarenga, professora e orientadora, pela inspiração nas lutas travadas.

AGRADECIMENTOS

O esforço da conquista é a grande vitória e durante toda essa trajetória muitas pessoas cruzaram meu caminho, contribuindo cada uma do seu jeito, para que o fim da jornada se fizesse em glória. E a elas eu agradeço especialmente.

À Professora Regina Maria Papais Alvarenga, que nesses quatro anos foi minha orientadora e confidente, com quem eu dividi bons e maus momentos. Pelo exemplo o qual tento seguir, de profissional dentro da Neurologia e da docência, de mãe dedicada e de mulher de coragem.

Ao Professor Helcio Alvarenga, mestre nato de quem eu tive o privilégio de ser aluna na graduação e na Pós-graduação e com quem aprendi a dar os primeiros passos dentro da Neurologia.

Ao Professor Pierre-Marie Preux da Universidade de Limoges do Instituto de Neuroepidemiologia e Neurologia Tropical em Limoges, França. Que mesmo com um oceano de distância entre nós se fez presente e tornou real o estudo da Captura-Recaptura. E que esse seja só o início de um aprendizado. Merci!

Ao Professor Benoit Marin da Universidade de Limoges, França, pelos cálculos da Captura-Recaptura e auxílio na execução do terceiro artigo.

Ao Professor Manoel Luciano Pacheco de Souza, meu chefe na disciplina de Neurologia da Universidade Severino Sombra, pela paciência e estímulo sempre a mim dispensados.

Ao Professor Carlos Eduardo Cardoso do Núcleo de Apoio a Pesquisa da Universidade Severino Sombra. Pelo auxílio na compreensão dos cálculos e equações.

Às funcionárias da biblioteca e da coordenação de Medicina da Universidade Severino Sombra, Josy Ivo e Alessandra Teixeira que sempre se mostraram solícitas em providenciar meus pedidos burocráticos.

À Teresa Cristina de Paula, minha querida professora de inglês, que durante todo esse tempo esteve do meu lado dando o suporte necessário. *Thank you very much!*

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO, Luiz Eduardo Veiga, que desde o mestrado acompanha minha caminhada sempre a postos para me ajudar.

Aos neurologistas de Volta Redonda e dos Hospitais de referência em esclerose múltipla da cidade do Rio de Janeiro (Hospital da Lagoa, Hospital Gafrée Guinle, Santa Casa do Rio de Janeiro, Hospital Federal dos Servidores do Estado e do Hospital Clementino Fraga Filho) que prontamente forneceram dados de seus pacientes.

À Dr^a. Fernanda Chaves da Costa Pereira que muito me ajudou na averiguação dos casos.

À Farmacêutica responsável pelo setor de dispensação de medicamentos de alto custo do município de Volta Redonda, Fernanda Soares Neves, pelos dados fornecidos.

Aos meus pais, Antônio Carlos e Maria Amália, por serem um porto seguro sempre com palavras de carinho, incentivo e apoio incondicional.

Ao Rubens, esposo, que sem perceber, fez com que eu visse que mesmo frente a adversidades é possível caminhar e prosseguir em nossos objetivos. E que o mais importante de tudo é a fé que carregamos dentro de nós.

À minha querida filha, Luiza que no alto dos seus doze anos de idade, me traz a inspiração de querer ser sempre uma pessoa melhor e que no futuro possa se orgulhar de mim. Mais do que a marca genética espero que fique o exemplo de uma mãe que lutou e venceu.

“Suba o primeiro degrau com fé.
Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo.”

Martin Luther King Jr.

RESUMO

Introdução: A prevalência de esclerose múltipla na América Latina foi estimada em muitas regiões entre as taxas de 0,75 a 30/100.000 habitantes. As razões para a variação das taxas de prevalência e incidência em todo o mundo não são claras, mas existem fatores ambientais e genéticos envolvidos. O presente trabalho consiste em um estudo de prevalência e incidência de esclerose múltipla (EM) na população do município de Volta Redonda, estado do Rio de Janeiro, no ano de 2012, através de três fontes: os neurologistas do município, os hospitais de referência em esclerose múltipla na cidade do Rio de Janeiro e o cadastro de dispensação de medicamentos de alto custo da farmácia do município. Foi rastreado o número de pacientes com EM no município, realizado o cálculo das taxas brutas de prevalência e incidência, analisado o perfil sócio demográfico e aplicado o método de captura-recaptura no estudo da prevalência. **Método:** Foi realizado o cálculo da taxa bruta de prevalência e incidência e aplicado o método de captura-recaptura no estudo da prevalência. **Resultados:** Foram encontrados 40 casos de esclerose múltipla excluindo as interseções entre as fontes resultando em uma taxa bruta de prevalência de 15,3/100.000 habitantes e de incidência de 0,38/100.000 habitantes. Com a aplicação do método de captura-recaptura a prevalência encontrada foi de 30,7/100.000 habitantes. Dos 40 casos de EM encontrados a maioria eram mulheres (70%), brancas (72,5%) e com a forma clínica de surto e remissão (90%). **Conclusão:** Concluiu-se enfatizando o quanto é importante o conhecimento da frequência da EM para que haja um planejamento de saúde voltado para esses casos, com previsão de recursos direcionados a saúde, incluindo métodos de investigação, disponibilidade de medicamentos e principalmente a busca de novos métodos mais fidedignos de averiguação para o real conhecimento do número de casos.

Palavras-chave: Prevalência. Incidência. Esclerose Múltipla. Captura-Recaptura.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of multiple sclerosis in Latin America was estimated in many regions between rates from 0.75 to 30 / 100,000 inhabitants. The reasons for the variation in prevalence and incidence rates in the world are not clear, but there are environmental and genetic factors involved. This paper consists on a study of the prevalence and incidence of multiple sclerosis (MS) in Volta Redonda, Rio de Janeiro state, in 2012, by three sources: the neurologists of the city, the referral hospitals in multiple sclerosis in Rio de Janeiro and the costly medicines dispensation records from municipal pharmacy. It was investigated the number of MS patients in the city, performed the calculation of crude rates of prevalence and incidence, analyzed the socio-demographic profile and applied the capture-recapture method for the prevalence study. **Methods:** It was conducted the calculation of crude prevalence and incidence rates and applied the capture-recapture method to study the prevalence. **Results:** There were found 40 cases of multiple sclerosis excluding the intersections between the sources, resulting in a crude prevalence rate of 15.3/100,000 inhabitants and incidence rate of 0.38/100,000 inhabitants. With the application of capture-recapture method the prevalence found was 30.7/100,000 inhabitants. From these 40 cases of MS found, the majority were women (70%), white (72.5%) and with outbreak and remission clinical form (90%). **Conclusion:** The conclusion is to emphasize how much is important the knowledge of the frequency of MS. Thus, it's necessary a health - care planning for these cases with resources addressed to health, including research methods and availability of drugs and especially the search for new more reliable methods of investigation to the real knowledge of the cases number.

Keywords: Prevalence. Incidence. Multiple Sclerosis. Capture-Recapture.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Critérios Diagnósticos de McDonald 2010 (POLMAN et al., 2011) .	23
Figura 1	Prevalência de Esclerose Múltipla por 100.000 habitantes no Mundo	24
Gráfico 1	Prevalência de EM por 100.000 Habitantes nas regiões analisadas da OMS e do mundo	25
Gráfico 2	Prevalência de EM /100.000 habitantes nos diferentes grupos de renda do mundo	25
Quadro 2	Escala Proposta de Prevalência Mundial de EM*	27
Quadro 3	Taxa de prevalência (por 100,000) de esclerose múltipla em países da América Latina e Caribe, obtidas a partir de investigações publicadas citando os mais recentes levantamentos	28
Figura 2	Diagrama do Método	31
Figura 3	Divisão Regional do Brasil e cidades onde foram realizados os estudos	35
Figura 4	Floresta de esquilos exemplificando o método de captura-recaptura	42
Figura 5	Diagrama de Venn	43
Quadro 4	Estabelecimentos de saúde de Volta Redonda (DATASUS, 2015)	46
Figura 6	Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) - Cidade de Volta Redonda - RJ	46
Figura 7	O diagrama de Venn relativo ao processo de Captura-recaptura envolvendo três fontes	48
Gráfico 3	Sexo e faixa etária	52
Gráfico 4	Forma clínica e sexo	53
Figura 8	Diagrama de Venn com os dados das fontes	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigos sobre Prevalência de Esclerose Múltipla no Brasil	33
Tabela 2	Distribuição dos pacientes com EM segundo seus fatores sócios demográficos	52
Tabela 3	Modelos log-linear das fontes	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC - Critério de Informação de AKAIK

APEEMA - Associação de portadores de Parkinson, esclerose múltipla e acidente vascular encefálico de Volta Redonda

AVV - Amigos voltando a viver

BIC - Critério de informação Bayesiano

CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

CSN - Companhia Siderúrgica Nacional

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DDII - Doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas

DIS - Disseminação no espaço

DIT - Disseminação no tempo

ECTRIMS - Comitê Europeu de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla

EM - Esclerose múltipla

EMPP - Esclerose múltipla primariamente progressiva

EMPS - Esclerose múltipla progressiva com surtos

EMSP - Esclerose múltipla secundariamente progressiva

EMSR - Esclerose múltipla surto remissão

HL - Hospital Federal da Lagoa

HSE - Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

HUGG - Hospital Universitário Gafrée e Guinle

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

LACTRIMS - Comitê Latino Americano de tratamento e pesquisa em esclerose múltipla

LCR - Líquor

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PPGNEURO - Programa de Pós-Graduação em Neurologia

RR - Recorrente remitente

SCMRJ - Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

SNC - Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	O ESTUDO DA NEUROEPIDEMIOLOGIA	19
3.2	ESCLEROSE MÚLTIPLA BREVE INTRODUÇÃO	20
3.3	EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE EM NO MUNDO	23
3.4	PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE EM NO BRASIL	29
3.5	ESTUDOS DE CAPTURA-RECAPTURA	39
3.5.1	Breve Introdução e Histórico	39
3.5.2	Aplicação do Método de Captura-Recaptura	41
3.5.3	Considerações Finais	44
3.6	ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DA CIDADE DE VOLTA REDONDA	44
4	MATERIAL E MÉTODO	47
4.1	DESENHO DE ESTUDO	47
4.2	LOCAL DE PESQUISA	47
4.3	AVERIGUAÇÃO DOS CASOS	48
4.4	CLASSIFICAÇÕES E DEFINIÇÕES	49
4.5	ÉTICA	49
4.6	COLETA DOS DADOS	49
4.7	ANÁLISE DOS DADOS	50
5	RESULTADOS	51
5.1	DADOS SECUNDÁRIOS	51
5.2	DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	51
5.3	MÉTODO DE CAPTURA-RECAPTURA	53
5.3.1	Exaustividade na Apuração dos Casos	53
6	DISCUSSÃO	55
7	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61

APÊNDICE A - <i>Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South America: a descriptive, multicenter, cross-sectional study</i> (Artigo aceito para publicação na revista PLOS ONE)	70
APÊNDICE B - <i>Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review</i> (Artigo submetido à revista Multiple Sclerosis and Related Disorders)	91
APÊNDICE C - <i>Prevalence of multiple sclerosis in the city of Volta Redonda - Rio de Janeiro, Brazil - using the capture recapture method</i> (Artigo submetido à revista Neuroepidemiology)	112
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG	138
ANEXO B - Instrumento de Coleta de Dados	139

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória desmielinizante e imuno-mediada do sistema nervoso central que ocorre em pessoas geneticamente susceptíveis (FROHMAN; RACKE; RAINE, 2006; NOSEWORTHY et al., 2000). Aproximadamente 2,5 milhões de pessoas em todo mundo são afetadas, a maioria adultos jovens e de meia idade (COMPSTON; COLES, 2008). Caracteriza-se pela infiltração de células imunes, perda da mielina e axônios e formação de placas multifocais do cérebro e da medula espinhal (FROHMAN; RACKE; RAINE, 2006).

Mais de 100 anos se passaram desde que Charcot, Carswell, Cruveilhier e outros descreveram as características clínicas e patológicas da esclerose múltipla. (NOSEWORTHY et al., 2000). Porém foi Jean Martins Charcot quem trouxe à sociedade científica a partir de 1868, por comunicações, aulas e publicações, os elementos clínicos e histológicos fundamentais da EM (CHARCOT, 1892).

O estudo sistemático da EM no mundo iniciou-se em 1929 com Sydney Allison (ALLISON, 1931).

A distribuição geográfica de EM no mundo não é aleatória, a doença é mais comum nas regiões temperadas do que nas regiões tropicais (CRISTIANO; PATRUCCO; ROJAS, 2008). Junto ao conceito de susceptibilidade da EM criou-se também o de resistência à doença, sendo citados como exemplos de populações de grande susceptibilidade os caucasianos, e de resistência: os negros, crioulos, ciganos e orientais (LOWIS, 1988). Kurtzke em 1980, analisando casos de esclerose múltipla em pacientes negros relatados em diversas séries americanas, concluiu que a prevalência de EM tende a aumentar com a latitude geográfica. Classificou as regiões do mundo geograficamente de acordo com a prevalência em três zonas: alta prevalência acima de 30 casos por 100.000 habitantes, que inclui a Europa entre as latitudes norte de 65° a 45°, sul do Canada, norte dos Estados Unidos da América, Nova Zelândia e sul da Austrália. Média prevalência entre 5 e 30 casos por 100.000 habitantes que inclui o sul da Europa, sul dos Estados Unidos e parte da Austrália e baixa prevalência abaixo de 5 casos por 100.000 habitantes que inclui áreas conhecidas da Ásia e África (KURTZKE, 1980).

As diferenças geográficas, populacionais e até mesmo da estrutura dos serviços de saúde tornam os estudos de prevalência realizados em todo mundo difíceis de serem comparados (ROSATI, 2001).

Estudos sobre a epidemiologia da EM realizados na América Latina tem revelado taxas de baixa a média prevalência da enfermidade nessa região (CORONA; ROMÁN, 2006; CRISTIANO et al., 2013; MELCON et al., 2012; RIVERA-OLMOS; AVILA, 2007). Em um estudo realizado no Equador na cidade de Cuenca foi encontrada a menor taxa de prevalência 0,75/100.000 habitantes e a cidade de San Pedro Garza García no México em 2003 apresentou a maior taxa de prevalência, 30/100.000 habitantes (ABAD et al., 2010; DE LA MAZA; ARRAMBIDE, 2006).

Foi do Rio de Janeiro a primeira publicação brasileira com registro de casos de EM. Em 1939 o professor Antônio Austregésilo apresentou 20 relatos clínicos de pacientes internados na clínica neurológica da Universidade do Brasil (dois deles acompanhados de estudo anatomopatológico), ressaltando, então, ser sua opinião contrária “a ideia corrente da raridade da esclerose múltipla entre nós” (AUSTREGÉSILO; PERNAMBUCO, 1939).

O Brasil é um país de grande extensão territorial, que diversifica aspectos geográficos, demográficos e históricos das regiões e da população brasileira. Localiza-se entre as latitudes 5° 16' 20"N e 33° 44' 42" S (ARAÚJO, 2013). Poucos foram os estudos de prevalência realizados no nosso país, em sua maioria na região sudeste.

O primeiro estudo de prevalência de EM no Brasil foi realizado na década de 90 e indicou na população de São Paulo, cidade que se localiza na região sudeste do país, a taxa de 4,27/100.000 habitantes (CALLEGARO et al., 1992). Tendo como base as revisões sistemáticas de EM na América Latina o Brasil foi considerado um país de baixa e média prevalência. Porém realizando uma revisão sistemática de EM no Brasil, foi observado que a maioria dos estudos encontrou valores que se enquadram na zona de média prevalência, segundo Kurtzke, utilizando para essas estimativas o cálculo do coeficiente de prevalência, ou seja, a prevalência bruta. Na pesquisa sobre os estudos de incidência de EM no Brasil, nenhum estudo foi encontrado.

Visando contribuir para a expansão do conhecimento da epidemiologia da EM no Brasil a autora, que é neurologista na região Sul Fluminense do Estado do

Rio de Janeiro, realizou um estudo para avaliação da prevalência e incidência desta enfermidade na cidade de Volta Redonda que é a maior e mais populosa cidade desta região, calculando as taxas brutas de prevalência e a incidência e quanto ao cálculo da prevalência, também foi aplicado o método da captura e recaptura que vem sendo utilizado em outros países.

Tais estudos são importantes de serem realizados visto que as informações globais sobre a epidemiologia e a disponibilidade de recursos e serviços para pessoas com EM é escassa, fragmentada e relacionada principalmente a países de alta renda. E por ser essa enfermidade causa de incapacidade em adultos jovens (WHO, 2013).

Esse trabalho de pesquisa foi iniciado com o estudo da prevalência de EM e outras doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (DDII) na região Sul Fluminense, tendo sido apresentado no ano de 2012 no LACTRIMS (Comitê Latino-Americano de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla) que foi realizado na cidade do Rio de Janeiro. Gerando então dados para um estudo mais amplo da América Latina sob autoria principal da Professora Regina Alvarenga, especialista em esclerose múltipla e co-autoria de neurologistas de várias partes da América Latina, inclusive a autora. Culminando no artigo "*Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South America: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study*" que foi submetido e aceito para publicação pela revista PLOS ONE neste ano de 2015 (APÊNDICE A).

Uma revisão sistemática da prevalência de EM no Brasil foi realizada. Tal estudo gerou um segundo artigo: "*Prevalence of Multiple Sclerosis in Brazil: A Systematic Review*" o qual foi submetido à revista Multiple Sclerosis and Related Disorders e aguarda a aceitação (APÊNDICE B).

Após a realização destes trabalhos, veio então à ideia de concentrar os estudos na cidade de Volta Redonda, que é a cidade mais populosa da região Sul Fluminense e em sua prevalência e incidência de esclerose múltipla, avaliando suas taxas brutas.

Com a visita do Professor Pierre-Marie Preux, da Universidade de Limoges na França à UNIRIO em setembro de 2011 veio também a possibilidade da aplicação do método de Captura-Recaptura para avaliação da prevalência de EM na população de Volta Redonda. O professor Preux, que é neurologista do Instituto de Neuroepidemiologia e Neurologia Tropical da Universidade de Limoges na França,

esteve com os alunos do PPGNEURO para auxiliar e passar seus conhecimentos sobre epidemiologia. Tornando-se então co-orientador desta tese.

Tal estudo gerou o terceiro artigo intitulado: "*Prevalence Of Multiple Sclerosis In The City Of Volta Redonda - Rio de Janeiro, Brazil- Using The Capture-Recapture Method*", o qual foi submetido à revista *Neuroepidemiology*, aguardando aceitação (APÊNDICE C).

A cidade de Volta Redonda foi escolhida para o estudo de prevalência de EM não apenas por ser a mais populosa da região Sul Fluminense do estado do Rio de Janeiro, mas também pelo fato de que desde 2008 virou um polo de atendimento aos pacientes com esclerose múltipla com profissionais habilitados ao atendimento desses pacientes. Foi nesse mesmo ano criada a associação de pacientes com EM a AVV (Amigos Voltando a Viver) que posteriormente foi denominada de APEEMA abrangendo também os pacientes com doença de Parkinson e Acidente Vascular Cerebral.

É nesse contexto que esse trabalho foi desenvolvido.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é rastrear os casos de EM no município de Volta Redonda, estado do Rio de Janeiro, para obter uma estimativa da prevalência e incidência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil sócio-demográfico dos pacientes com EM.
- Avaliar a distribuição dos casos segundo a forma clínica.
- Aplicar o método de Captura-Recaptura para o estudo da prevalência

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O ESTUDO DA NEUROEPIDEMIOLOGIA

“A Neuroepidemiologia estuda a história natural das doenças que afetam o Sistema nervoso e a influência de fatores biológicos, demográficos, geográficos e sócio-culturais na sua gênese e curso evolutivo. Os fatores biológicos incluem a genética e a imunologia, os geográficos, o clima, o solo, a altitude, a latitude e a topografia, os demográficos a educação, ocupação, raça, idade, sexo, movimento populacional, naturalidade, migração e residência e por fim os socioculturais que estudam os relacionamentos inter-sociais, os padrões de vida, dieta, nutrição, higiene, contato com animais e analisam as consequências dos processos de urbanização e industrialização incluindo o desenvolvimento tecnológico” (LOWIS, 1988, p. 14).

A Neuroepidemiologia é uma área de pesquisa muito importante, pois suas investigações conseguem estimar a magnitude de doenças específicas permitindo assim um planejamento efetivo no cuidado com a saúde. Podem também ser identificados os fatores de risco de doenças neurológicas e oferece base para programas de controle e prevenção de doenças.

Nos últimos anos, a neuroepidemiologia tem se apresentado como um campo único de investigação devido ao significado do impacto social causado pelas doenças neurológicas, às amplas variações geográficas de sua incidência e prevalência e aos assuntos metodológicos peculiares envolvidos no reconhecimento das manifestações heterogêneas das enfermidades do Sistema Nervoso (TAKEUCHI; GUEVARA, 1999).

Estudos neuroepidemiológicos têm a vantagem de não necessitarem de equipamentos caros ou técnicas elaboradas para sua realização. As pesquisas podem ser feitas com recursos normalmente disponíveis na maioria das áreas mundiais.

Mesmo assim, estudo dos aspectos epidemiológicos das desordens neurológicas raramente tem sido feito em países em desenvolvimento. As dificuldades principais para a realização de tais estudos dentre outras são a falta de informações precisas do censo populacional e o número de médicos neurologistas que são poucos.

Uma estratégia específica, que necessita de equipe de saúde preparada, foi desenvolvida pela OMS especificamente para populações pesquisadas em países em desenvolvimento. Foi criado então, pela Organização Mundial de Saúde, um protocolo de pesquisa para rastreamento de doenças neurológicas, onde cada item deste protocolo foi discutido detalhadamente. Tal protocolo já serviu como instrumento de pesquisa para vários países da América Latina, dentre eles Equador, Colômbia, Bolívia e Argentina (WHO, 1998).

3.2 ESCLEROSE MÚLTIPLA BREVE INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é a doença autoimune, inflamatória, desmielinizante, crônica do SNC, mais comum em adultos jovens. É uma condição complexa e heterogênea devido ao envolvimento de vários processos fisiopatológicos. Esta heterogeneidade é impressionante e há uma ausência de entendimento biológico (KREMENCHUTZKY et al., 1999).

Apresenta uma evolução clínica imprevisível podendo apresentar-se desde uma forma mais benigna até uma forma mais agressiva. A etiologia da EM ainda não é bem compreendida, mas muitas evidências sugerem que esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Dentre os fatores ambientais destacam-se a nutrição, a exposição à luz solar, o estresse e fatores sociais (MACHADO et al., 2012).

A classificação dos diversos tipos ou categorias da EM têm sido amplamente baseada nos fenômenos clínicos (KREMENCHUTZKY et al., 1999).

Charcot também demonstrou claramente a alta proporção da substância branca envolvida pelas lesões, que eram disseminadas no tempo e no espaço (KURTZKE et al., 2008).

A etiopatogenia e fisiopatologia da EM ainda não estão completamente esclarecidas. Kurtzke em uma revisão dos estudos de prevalência de EM, concluiu que quer no hemisfério norte quer no hemisfério sul a frequência da doença aumentava independente da longitude, ao afastarmos-nos do Equador. Provando a existência de um gradiente latitudinal (KURTZKE, 1980).

A opinião é frequentemente expressa que a disseminação da EM é relativamente comum em países frios ou de clima temperado e considerada rara em países mais quentes de clima sub-tropical e tropical (ALLISON, 1931).

Outras hipóteses recentes atribuídas a etiologia e que também teriam um substrato ambiental seriam a exposição solar, a radiação ultravioleta e os consequentes níveis de vitamina D (DIAZ et al., 2012).

Outra linha de investigação quanto à etiopatogenia da doença considera os fatores genéticos como determinantes. Charles Poser em 1994 aventou uma hipótese de que o risco para se desenvolver EM estaria relacionado com a ancestralidade Escandinávia da população. Segundo Poser esses genes teriam sido disseminados ao longo da dinastia dos Vikings (POSER, 1994).

Na direção dessa linha investigativa, dados de peso sugerem que a suscetibilidade à EM é hereditária. Há indícios que a EM ocorra em indivíduos geneticamente suscetíveis (haplótipo DR15* 1501, DRB5* 0101, DQA1* 0102, DQB1* 0602), após o contato com um fator ambiental, em uma fase determinada da vida (SOSPEDRA; MARTIN, 2005). Indivíduos brancos parecem ser mais suscetíveis. Dentro desse grupo, há tendências regionais; as frequências mais altas associam-se a áreas em que houve invasão nórdica. Por outro lado, a resistência genética de EM em asiáticos e descendentes de negros africanos ajuda a explicar as variações raciais na prevalência da EM. Estudos de famílias e gêmeos proporcionam maior apoio à suscetibilidade genética. De modo geral, cerca de 15% dos pacientes com EM apresentam um familiar afetado. Dados de estudos de gêmeos indicam uma concordância de cerca de 25% em gêmeos monozigóticos e de apenas 2,4% para gêmeos dizigóticos do mesmo sexo. Esses estudos sugerem um considerável componente genético (LEWEIS, 2002).

O curso clínico da EM pode seguir um padrão variável ao longo do tempo, mas geralmente pode ser caracterizado por episódios agudos ou períodos de piora, também denominadas recidivas, exacerbações e ataques; gradual e progressivo com deterioração da função neurológica ou a combinação de ambas (LUBLIN et al., 1996).

A EM apresenta-se sob várias formas clínicas, que segundo consenso de especialistas da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte - Americana pode ser classificada de acordo com a ocorrência de surtos e progressão em: recorrente-remitente, primariamente progressiva, secundariamente progressiva, progressiva

com surtos, benigna e maligna. A diferenciação entre as várias formas clínicas é importante para uma estimativa do prognóstico, realização de estudos e programação do tratamento. Surtos, também denominados de ataques, exacerbações ou recidivas, é a ocorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiente e/ou infecção (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese) (BEJARANO et al., 2011). Após o surto, ocorre estabilização do quadro clínico com recuperação completa ou parcial. Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. Define-se como progressão da EM, o agravamento progressivo dos sinais e sintomas neurológicos que ocorre em período mínimo de seis meses (LUBLIN et al., 1996).

O diagnóstico de EM é essencialmente clínico e baseia-se na capacidade de se demonstrar, com base na história, exame neurológico e testes laboratoriais, a existência de lesões comprometendo diferentes áreas da substância branca do SNC (LEWEIS, 2002).

Atualmente os critérios diagnósticos de EM incluem achados clínicos e paraclínicos, laboratoriais e radiológicos enfatizando a necessidade de demonstrar a disseminação das lesões desmielinizantes no tempo (DIT) e no espaço (DIS). Recente revisão dos critérios de Mc Donald para o diagnóstico de EM foi feita em 2010, resultando em um diagnóstico precoce de EM com alto grau de especificidade e sensibilidade, permitindo uma melhor abordagem ao paciente e tratamento precoce (POLMAN et al., 2011). O quadro abaixo resume a aplicação dos critérios propostos a cada uma das situações clínicas possíveis (Quadro 1).

Critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico da esclerose múltipla	
Apresentação da Clínica	Dados adicionais necessários para diagnosticar a EM
≥ 2 surtos: evidências clínicas objetivas de ≥ 2 lesões ou evidências clínicas de 1 lesão, com história de surto pregresso	- Nenhum
≥ 2 surtos; evidências clínicas objetivas de 1 lesão	- Sinais de DIS: ≥ 1 lesão em T2 ou aguardar novo surto acometendo sítio diferente no SNC
1 surto, com sinais clínicos evidentes de ≥ 2 lesões	- Sinais de DIT: Caracterizado de 1 nova lesão em T2 em exame subsequente, independentemente do tempo decorrido desde o primeiro exame, ou caracterização simultânea de lesões assintomáticas com impregnação pelo gadolínio e lesões sem impregnação ou aguardar novo surto clínico
1 surto, com sinais clínicos evidentes de 1 lesão (síndrome clínica isolada, ou CIS)	Sinais de DIS e DIT - Para DIS: ≥ 1 lesão em T2 ou aguardar novo surto acometendo sítio diferente no SNC - Para DIT: caracterização de 1 nova lesão em T2 em exame subsequente, independentemente do tempo decorrido do primeiro exame, ou caracterização simultânea de lesões assintomáticas com impregnação pelo gadolínio e lesões sem impregnação ou aguardar novo surto clínico

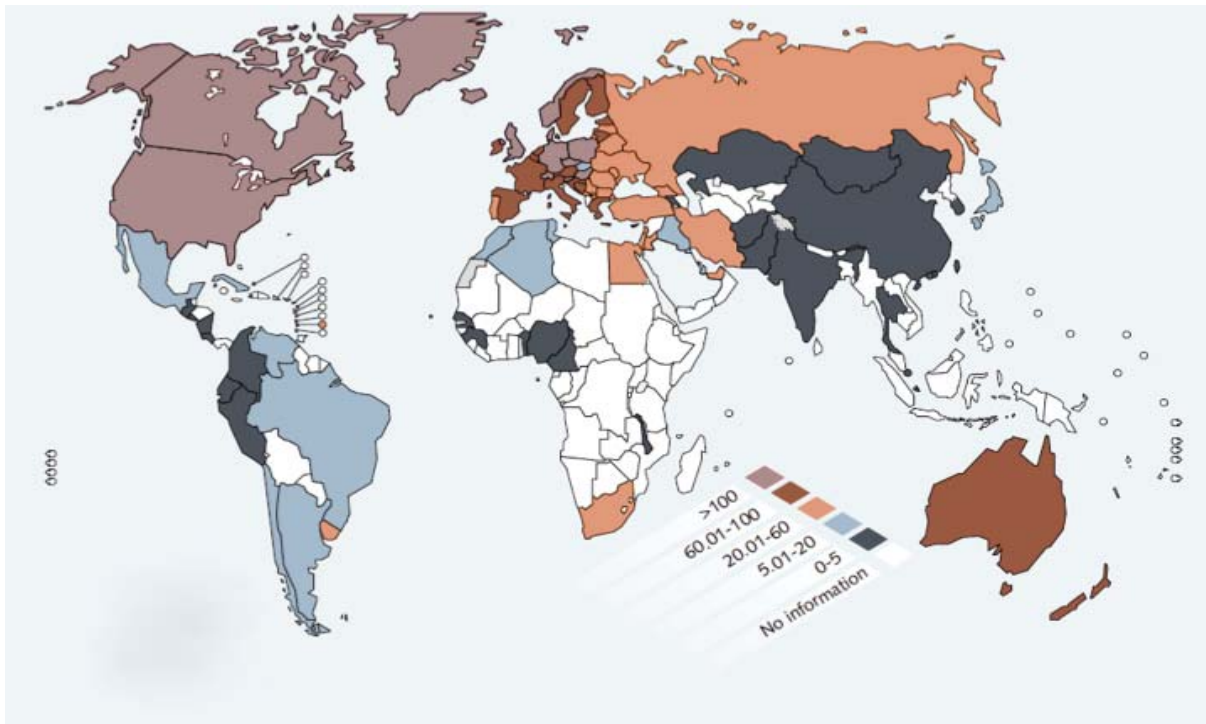
Quadro 1: Critérios Diagnósticos de McDonald 2010 (POLMAN et al., 2011)

3.3 EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE EM NO MUNDO

A esclerose múltipla (EM) é uma das mais comuns enfermidades neurológicas e causas de incapacidade em adultos jovens (WHO, 2008). A idade de início tem uma distribuição unimodal, com um pico máximo de incidência entre os 20 e 30 anos de idade; os sintomas raramente se iniciam antes dos 10 anos ou depois dos 60 anos. Em mulheres, a incidência de EM é 1,4 a 3,1 vezes mais alta que em homens. Nos pacientes com início mais tardio, a razão entre os sexos tende a ser igual (LEWEIS, 2002).

Apesar da consciência do impacto considerável que a EM causa na população, ainda há uma falta de informações sobre a epidemiologia da esclerose múltipla em várias regiões do mundo. Na tentativa de sanar tal lacuna a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Esclerose Múltipla (FIEM) elaboraram o “Atlas Multiple Sclerosis Resources In The World” que foi feito com o intuito de determinar a epidemiologia da EM e os recursos para diagnosticar, informar, tratar, reabilitar, apoiar e prestar serviços aos pacientes com esclerose

múltipla. O primeiro atlas foi realizado em 2008 e uma revisão dos dados foi feita em 2013 pela OMS. Segundo resultados dessa pesquisa estimou-se que aumentou de 2,1 milhões de pessoas afetadas pela EM no ano de 2008 para 2,3 milhões de pessoas no mundo no ano de 2013, sendo sua distribuição geográfica variável quanto às diferentes regiões. Mundialmente a média estimada da prevalência é de 33/100.000 habitantes (5-80) (Figura 1) (WHO, 2013).



Adaptada do Atlas *Multiple Sclerosis Resources in the World*

Figura 1: Prevalência de Esclerose Múltipla por 100.000 habitantes no Mundo

Regionalmente, a prevalência média estimada de EM é maior na Europa (80/100.000), seguido pela região do Mediterrâneo Oriental (14,9), As Américas (8,3), o Pacífico Ocidental (5), o Sudeste da Ásia (2,8) e África (0,3) (WHO, 2008).

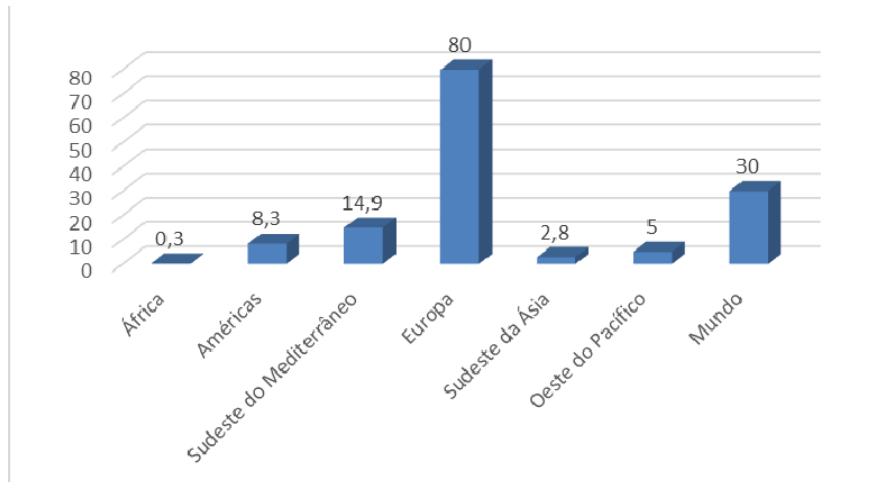


Gráfico 1: Prevalência de EM por 100.000 Habitantes nas regiões analisadas da OMS e do mundo

Por faixa de renda, a média estimada da prevalência de EM é maior em países de alta renda (89/100.000), seguido por países de renda média alta (32), média (10), média baixa e renda baixa (0,5) (Gráfico 2) (WHO, 2008).

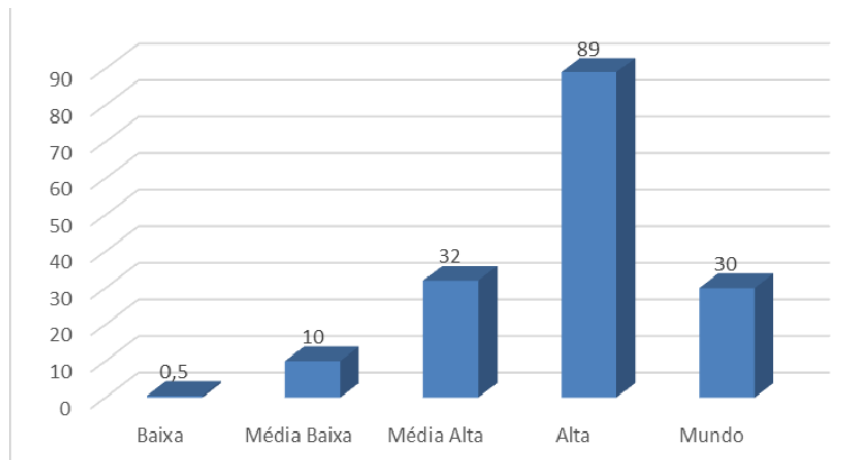


Gráfico 2: Prevalência de EM /100.000 habitantes nos diferentes grupos de renda do mundo

Estudos epidemiológicos mostram que os países que apresentam as mais altas prevalências de EM incluem: Hungria (176/100.000), Eslovênia (150), Alemanha (149), EUA (135), Canadá (132,5), República Tcheca (130), Noruega (125), Dinamarca (122), Polônia (120), Chipre (110) (WHO, 2008).

Sua distribuição, entretanto, não é geograficamente uniforme, obedecendo ao gradiente latitudinal. Em 1980, Kurtzke, em seu destacado estudo epidemiológico

de extensão internacional, concluiu que a prevalência de EM tendia a aumentar com a latitude geográfica, mostrando maiores frequências ao norte e menores no sul. Propôs então que a EM ocorreria de forma estratificada, em três zonas: alta, média e baixa frequência. Definiu como zona de alta frequência o conjunto de regiões com prevalência acima de 30 casos por 100.000 habitantes, que inclui a Europa entre as latitudes de 65° a 45°, sul do Canadá, norte dos Estados Unidos da América, Nova Zelândia e sul da Austrália. Média prevalência entre 5 e 30 casos por 100.000 habitantes que inclui o sul da Europa, sul dos Estados Unidos e parte da Austrália e baixa prevalência abaixo de 5 casos por 100.000 habitantes que inclui Ásia, África e a América Latina (KURTZKE, 1980).

O aumento da prevalência de esclerose múltipla com a latitude tem algumas exceções. A EM não é observada nos Esquimós (Nativos do norte do Canadá. Latitude entre 60° e 75° N), Índios das Américas do Norte e do Sul, os Aborígenes Australianos, os Maoris da Nova Zelândia, os ciganos da Hungria (Europa Central, latitude 47° N), Ilhas do Pacífico, lapônios etnicamente puros (norte da Finlândia, no Círculo Polar Ártico, latitude 60° N), além disso, a doença é muito rara no Japão (latitude 32 e 42° N), com uma prevalência de 1- 4/100.000 habitantes, bem como a China e a Coreia e na população negra da África. Podemos assim, pensar em outros fatores de risco que podem influenciar na prevalência da EM, afinal esses achados sugerem que haja um componente étnico/racial na suscetibilidade da esclerose múltipla (DÍAZ et al., 2012).

A população da Ásia e seus descendentes se caracterizam por suas taxas de baixa prevalência e pelo seletivo e severo envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal. Quinze a 40% dos casos de EM no Japão são do tipo óptico espinhal e está geneticamente associada com o HLA-DRB1 *0501 (KIRA, 2003).

As áreas citadas por Kurtzke, de maior frequência também refletem a influência de um componente genético por serem em sua maioria constituídos de brancos. As áreas de maior prevalência da EM pertencem a população caucasiana do norte da Europa e seus povos descendentes (Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia e Austrália) (ROSATI, 2001).

Tal fato pode ser atribuído à disseminação da suscetibilidade e genética à EM ao povo Viking que dominou toda a Europa, estabelecendo-se na Normandia, Sicília e Sul da Itália (POSER, 1994). Os Vikings, também conhecidos como normandos, viviam na região onde hoje se situam Dinamarca, Suécia e Noruega. A

partir do século IX, provavelmente pressionados pelo aumento populacional, os Vikings expandiram seus domínios e se estabeleceram na Islândia, na Groelândia e, por volta do ano 1000, desembarcaram na costa da América do Norte. Mas foi na Normandia, situada no Norte da França e na Inglaterra que os Vikings estabeleceram domínios mais duradouros. Eles também foram responsáveis pela descoberta de rotas marítimas e pela fundação de cidades nas atuais Grã-Bretanha, França e Rússia (APOLINÁRIO, 2014).

Na última década, resultados de novos estudos epidemiológicos encontraram um aumento global da prevalência e incidência de EM, questionando a distribuição baseada no gradiente latitudinal (KOCH-HENRIKSEN; SORENSEN, 2010). Um grupo de pesquisadores sugeriu classificar a prevalência mundial de EM de acordo com as seguintes categorias: países com muito alta prevalência de EM (> ou = 130 casos por 100.000 habitantes), alta prevalência (80-129 casos por 100.000 habitantes), a média prevalência (30-79 por 100.000), a baixa prevalência (5 - 29 por 100.000) e muito baixa prevalência (0-4 por 100.000) (ROMAN; CASTELLANO-MATEUS, 2007).

Em uma recente revisão, foram conceituadas cinco novas zonas de risco para EM: muito alta (170-350), alta (70-170), média (38-70), baixa (13-38) e muito baixa (0-13). Demonstrando as freqüências mais elevadas entre as latitudes 45° e 65° ao norte, a prevalência semelhante para a mesma faixa longitudinal no Hemisfério Sul e rara perto do equador (WADE, 2014) (Quadro 2).

Classificação	Taxa de Prevalência (por 100.000 habitantes)	Países
Muito Alta	170-350	Canadá, Suécia (Varmland), Finlândia (Seinajoki e Vaasa), Escócia e maior parte da Irlanda.
Alta	70-170	Maior parte dos Estados Unidos, Noruega, Suécia (Vasterbotten), Dinamarca, Finlândia (Uusimaa), Islândia, Inglaterra, Irlanda, Alemanha, Áustria, Suíça, Bélgica, Itália, Turquia, Eslovênia, Croácia, República Tcheca, Luxemburgo e Holanda.
Média	38-70	Sul dos Estados Unidos, Rússia, maior parte da Austrália, Sul da Nova Zelândia, Ilhas Faroé, Polônia, Estônia, Espanha, Grécia, Hungria, Sérvia e Montenegro, Bulgária, Bielorrússia, Israel, Letônia, Lituânia, República da Moldávia, Portugal e Ucrânia.
Baixa	13-38	Austrália (Queensland), Norte da Nova Zelândia, Casaquistão, Romênia, Índia, Jordânia, Arábia Saudita, Martinica, Argentina, África do Sul, Brasil, Bahrein, Barbados, Líbano, Malta, Marrocos, Eslováquia, Tunísia, Emirados Árabes Unidos e Uruguai.
Muito Baixa	0-13	Japão, México, China, Taiwan, Malásia, Tailândia, Kuwait, Panamá, Colômbia, Afeganistão, Algéria, Bahrein, Camarões, Chile, Costa Rica, Cuba, Equador, Guatemala, Guiné, Honduras, Iraque, Malawi, Mongólia, Nicarágua, Nigéria, Paraguai, Peru, Catar, República da Coreia, Singapura, Benim e Senegal.

*Adaptado de Wade (2014)

Quadro 2: Escala Proposta de Prevalência Mundial de EM*

Revisões sistemáticas sobre a epidemiologia da EM feitas na América Latina revelaram taxas de prevalência de baixa a média da doença nesta região (MELCON et al., 2012; CRISTIANO et al., 2013). Em um estudo realizado no Equador, na cidade de Cuenca, verificou-se a menor taxa de prevalência de 0,75 / 100.000 habitantes; e a cidade de San Pedro Garza García, no México, em 2003, apresentou a maior taxa de prevalência, de 30 / 100.000 habitantes (Quadro 3) (ABAD et al., 2010; DE LA MAZA; ARRAMBIDE, 2006).

Localidade	Latitude	Ano	Prevalência/100,000
México, San Pedro G. Garcia	25° N 100°W	31/12/2013	30
México, Monterrey, Sinaloa, Guadalajara, DF, Puebla	25° N 17°N 96° W 106°W	01/02 - /02	7.5 1.5 – 13
México, Chihuahua, Aguas- calientes, Potosi, Jalisco, DF	28° N 19° N 98° W 106°W	01/07/2007	7
Cuba, Cienfuegos	21° N 80° W	2008	10/25.5
French West Indies, Martinique and Guadalupe	14° N 61° W 16° N	01/1/1998 31/12/2004	14.8
Costa Rica	10° N 84° W	2010	6
Venezuela, Isla Margarita	10° N 67° W	15/12/2009	5.26
Panama	8° N 25° W	2000-2005	5.24
Colombia, Antioquia, Caldas, Santander, Risaralda y Bolivar	4° N 10° N 72° W 77°W	01/07/1995- 01/06/2000	3.2 1.48-4.98
Colombia, Bogota	4° N 74° W	31/12/2002	4.41
Ecuador, Quito	0.15°S 78°W	5/2- 6/30/06	5
Ecuador, Guayquil, on coast	2.15°S 79°W	5/2- 6/30/06	2.2
Ecuador, Cuenca, in the south	2.53°S 79°W	5/2- 6/30/06	0.75
Peru, Lima	12° S 77° W	01/08/2007	7.6
Peru, Lima	12° S 77° W	2006-2007	7.4
Brazil, Cuiabá, Mato Grosso	15° S 56° W	01/07/2007	4.41
Bolivia, Cochabamba	17° S 66° W	01/07/2007	1.5
Paraguay, Asunción	23° S 58° W	2000-2005	5.7
Brazil, São Paulo	23° S 53° W	01/07/1997	15
Brazil, Santos, SP	23° S 46° W	30/06/2005	15.5
Chile, whole country	17° S 56° S	2001-2006	5.69
Uruguay, Montevideo	34° S 56° W	01/09/1997	20.5
Argentina, Buenos Aires	34° S 58° W	01/09/1996	25.6
Argentina, Buenos Aires	34° S 58° W	01/07/1996	18.5
ARGENTINA, junín	34° S 60° W	01/01/1991	12
Chile, Punta Arenas	53° S 70° W	1998-2005	13-14
Argentina, Neuquén	39° S 68° W	01/03/2002	17.7
Argentina, Trelew	43° S 65° W	01/03/2002	13.4
Argentina, Rio Gallegos	51° S 69° W	01/03/2002	21.5
Argentina, Ushuaia	55° S 68° W	01/03/2002	15.3
Argentina, 4 Patagonian cities	55° S 36° W	01/03/2002	17.2

* Quadro adaptado da Revisão Sistemática de Melcon e colaboradores (2012).

Quadro 3: Taxa de prevalência (por 100.000) de esclerose múltipla em países da América Latina e Caribe, obtidas a partir de investigações publicadas citando os mais recentes levantamentos

No Mundo, a incidência média estimada de EM é de 2,5 por 100 000 habitantes (1,1-4). Regionalmente, a incidência média estimada de EM é maior na Europa (3,8/100.000 habitantes), seguido pelo Mediterrâneo Oriental (2) as Américas (1,5), o Pacífico Ocidental (0,9) e a África (0,1). Não existem dados fornecidos por nenhum país do Sudeste da Ásia (WHO, 2008).

Por faixa de renda, a incidência média estimada de EM é maior em países de renda elevada (3,6/100.000 habitantes), seguido pelos de renda média alta (2,2), os de renda média baixa (1,1) e os países de baixa renda (0,1) (WHO, 2008).

Os países que registraram uma maior incidência de EM foram a Croácia (29/100.000 habitantes), a Islândia (10), Hungria (9,8), Lituânia (6), Dinamarca (5,9), Noruega (5,5) e Suíça (5) (WHO, 2008).

3.4 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE EM NO BRASIL

A distribuição geográfica da EM não ocorre ao acaso, a doença é mais comum nas regiões temperadas do que nas regiões tropicais (CRISTIANO; PATRUCCO; ROJAS, 2008). Apresenta grande variação de sua incidência e prevalência. Fato este que pode ser determinado por fatores genéticos e ambientais das populações de origem. De modo geral a doença aumenta em frequência com a latitude tanto no hemisfério sul como no hemisfério norte, embora a frequência tenda a diminuir acima de 65° ao norte e ao sul (LEWEIS, 2002). Sugerindo então a relação da doença com um gradiente latitudinal: menor prevalência quando as populações se localizavam em países próximos a linha do Equador e mais elevada quando se distanciavam, habitando áreas localizadas em latitudes extremas entre 44° e 64° N (MILO, 2010). Estima-se que entre 2 e 2,5 milhões de pessoas no mundo seja portadoras de EM (MILO, 2010). Em mulheres esta incidência é 1,4 a 3,1 vezes mais alta que em homens (LEWEIS, 2002). A maior incidência ocorre em países da Europa e América do Norte. A América do Sul é considerada uma região de baixa prevalência (menor que 5 casos por 100.000 habitantes). No Brasil aproximadamente 10.376 portadores de EM estão em tratamento, dados da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla registram mais de 30.000 indivíduos com EM (MACHADO et al., 2012). O Brasil é considerado um país de baixa prevalência. Não existe um estudo epidemiológico nacional apenas estudos isolados,

ainda são poucas as pesquisas epidemiológicas sobre a EM no país. Visando um melhor conhecimento a cerca da prevalência e incidência de EM no Brasil, a autora realizou uma revisão da literatura na busca dos estudos realizados nas diversas regiões brasileiras.

Foi realizada pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicos Cochrane Collaboration Database, Pubmed, Medline, Scielo e Lilacs de artigos referentes à prevalência e incidência de Esclerose Múltipla no Brasil entre 1990 e 2014. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em português e inglês: epidemiologia, prevalência, incidência, esclerose múltipla, Brasil. Foi também feita pesquisa manual nos *abstracts* referentes ao *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS), *Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (LACTRIMS) e Congresso Brasileiro de Neurologia, de 2002 a 2012. Foram excluídos os artigos sobre epidemiologia da EM que não faziam referência à taxa de prevalência.

Os dados extraídos dos estudos selecionados incluíram: cidade onde foi realizado o estudo, população estudada, período do estudo, autor e data da publicação, fonte de dados, metodologia utilizada, delineamento do estudo, taxa de prevalência, latitude e longitude.

Cinquenta e duas citações foram encontradas na busca nos bancos de dados eletrônicos. Após a revisão dos títulos e resumos, quinze artigos foram selecionados para a leitura. Desses, quatro foram excluídos por não conterem dados de incidência e/ou prevalência. Na busca manual foram encontrados oito estudos que continham dados de prevalência (Figura 2).

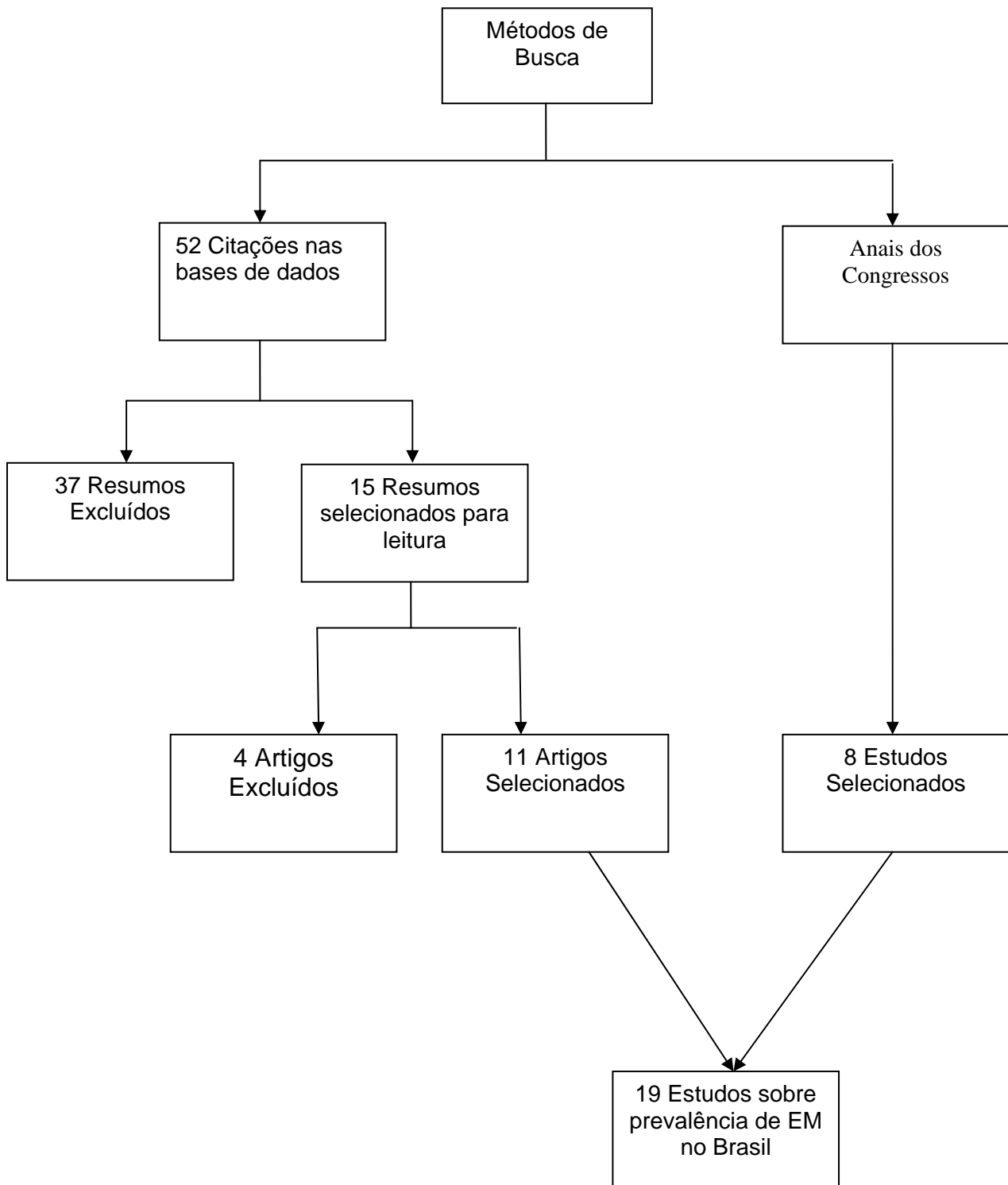


Figura 2: Diagrama do Método

Ao todo dezenove estudos foram selecionados para tabulação e análise, sendo que treze estudos foram realizados em cidades da região sudeste, três na região sul, dois na região centro-oeste e um na região nordeste. A tabela 1 demonstra os estudos realizados em ordem cronológica.

Tabela 1: Artigos sobre Prevalência de Esclerose Múltipla no Brasil

Autor-ano	Ano do Estudo	Cidade Estado	Fontes	Número de casos	Prevalência de EM (100.000 h)	95% IC (100.000 inh)	População	Latitude / Longitude
Callegaro et al. (1992)	1990	São Paulo – SP	Neurologistas; Neuroradiologistas, Associação de pacientes com EM	486	4.27	3.9 - 4.7	80.353.724	23° 31' S 46° 31' W
Alvarenga et al. (2000)	1986 – 1999	Rio de Janeiro – RJ	Hospital da Lagoa	240	5.0	4.4 - 5.7	6.323.037	22° 57' S 43° 12' W
Callegaro et al. (2001)	1997	São Paulo – SP	3 Hospitais Universitários, 4 serviços de RM e registros ABEM	1483	15.0	14.2 - 15.8	80.353.724	23° 31' S 46° 31' W
Rocha et al. (2002)	2001	Botucatu – SP	Neurologistas	17	17.0	9.9 - 27.2	127.328	22° 53' S 48° 26' W
Borgo et al. (2004)	2002	Vassouras – RJ	Hospital Universitário Sul Fluminense	1	3.18	0.1 - 17.7	34.410	22° 24' S 43° 39' W
Ferreira et al. (2004)	1987 – 2002	Recife – PE	CRAPPDD-HR	118	1.36	1.1 - 1.6	3.688.428	8° 04' S 34° 55' W
Gama et al. (2004)	1989 – 2003	Sorocaba – SP	Hospital Escola de Sorocaba, Serviços de RM, Neurologistas, Associação de Pacientes	—	16.2	—	586.625	23° 19' S 47° 27' W
Peruchi et al. (2004)	1990 – 2004	Florianópolis – SC	Serviços de RM	44	12,2	8.9 - 16.4	6.248.436	27° 30' S 48° 30' W
Portela et al. (2004)	1999 – 2003	Distrito Federal	-	128	5,85	4.9 - 7.0	14.058.094	15° 46' S 47° 55' W
Lopes et al. (2005)	2005	Londrina – PR	-	178	14,84	12.7 - 17.2	506.701	23° 20' S 51° 10' W
Dias and Melges (2006)	2006	Marília – SP	Hospital das Clínicas de Marília	72	6,04	4.7 - 7.6	216.745	22° 12' S 49° 56' W

EM - Esclerose Múltipla; ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla; CRAPPDD - Centro Estadual de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doença Desmielinizante. HR - Hospital de Recife; RM - Ressonância Magnética; NL - Neurologia; GEPEM - Grupo de estudo e pesquisa em Esclerose Múltipla; UFTM - Universidade Federal do Triângulo Mineiro; UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais; AUAPEM - Associação Uberabense de Amigos e Portadores de Esclerose Múltipla.

Tabela 1: Artigos sobre Prevalência de Esclerose Múltipla no Brasil (cont.)

Autor-ano	Ano do Estudo	Cidade Estado	Fontes	Número de casos	Prevalência de EM (100.000 h)	95% IC (100.000 inh)	População	Latitude / Longitude
Fragoso and Pers. (2007)	2005	Santos - SP	Centros de Referência de EM, Associação de Pacientes	65	15,54	12.0 - 19.8	419.400	23° 56' S 45° 20' W
Grzesiuk et al. (2008)	2007	Cuiabá - MT	Neurologistas / Farmácias de medicamentos de alto custo	23	4,41	2.8 - 6.6	530.308	5° 35' S 56° 06' W
Ribeiro et al. (2011)	2008	Uberaba - MG	GEPEM - UFTM / AUAPEM	35	12,5	8.7 - 17.4	295.988	19° 45' S 47° 55' W
Fragoso and Brooks (2012)	2010	Santos - SP	Centros de Referência de EM, Associação de Pacientes.	—	15,5	—	419.400	23° 56' S 45° 20' W
Lana-Peixoto et al. (2012)	2001	Belo Horizonte - MG	Registros médicos UFMG, neurologistas; Departamento de NL-UFMG, Hospital Geral da área, Serviços RM, Associação de Pacientes, Registros da farmácia da secretaria de Saúde.	409	18,1	16.4 - 19.9	19.597.330	19° 55' S 43° 56' W
Pereira et al. (2012)	2012	Região Sul Fluminense - RJ	Neurologistas da região, Hospital da Lagoa	51	5,1	3.8 - 6.7	1.000.000	22° 31' S 44° 6' W
Lacativa et al. (2012)	2012	Rio de Janeiro - RJ	Hospital da Lagoa, Hospital dos Servidores do Estado, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho	1026	20,0	18.8 - 21.2	6.323.037	22° 57' S 43° 12' W
Finkelsztejn et al (2014)	2013	Santa Maria - RS	Registro médico (Hospital Geral), Serviços de RM, Associação de pacientes com EM Santa Maria	71	27,2	21.2 - 34.3	261.031	29° 41' S 53° 48' W

EM - Esclerose Múltipla; ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla; CRAPPDD - Centro Estadual de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doença Desmielinizante. HR - Hospital de Recife; RM - Ressonância Magnética; NL - Neurologia; GEPEM - Grupo de estudo e pesquisa em Esclerose Múltipla; UFTM - Universidade Federal do Triângulo Mineiro; UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais; AUAPEM - Associação Uberabense de Amigos e Portadores de Esclerose Múltipla.

Nenhum estudo de incidência foi encontrado. Os estudos apresentaram metodologias heterogêneas quanto à seleção das fontes de dados. Todos os estudos incluídos relataram a utilização, por neurologistas, dos critérios diagnósticos de Poser e/ou McDonald para definição dos casos e a prevalência de EM por 100.000/habitantes. Quanto às taxas de prevalência, variaram de 1,36/100.000 habitantes em Recife - Pernambuco, a 27,2/100.000 habitantes em Santa Maria - Rio Grande do Sul.

Analisando os estudos a partir das regiões brasileiras, obtivemos a seguinte distribuição (Figura 3):



Adaptada de IBGE 2010.

Figura 3: Divisão Regional do Brasil e cidades onde foram realizados os estudos

Região Sudeste

A região Sudeste do Brasil é a mais populosa e rica do país. Sua população é composta em sua maioria de brancos (56,7%) (IBGE, 2010). Ele apresenta um alto índice de desenvolvimento humano (IDH), o segundo maior do Brasil, perdendo apenas para o sul (<http://regiao-sudeste.info/>, 2015). Estende-se entre 15º e 25º de latitude sul, cobrindo uma vasta área de aproximadamente 1.000.000 km² e, quase que inteiramente, tem um clima tropical (SANT'ANNA-NETO, 2005).

Foram realizados nesta região treze estudos. No Estado de São Paulo sete estudos de prevalência da EM foram identificados, sendo dois na cidade de São Paulo. No primeiro estudo realizado em 1990, os casos de EM foram definidos segundo os critérios de Poser e colaboradores e a taxa de prevalência encontrada foi de 4,27/100.000 habitantes (CALLEGARO et al., 1992). Este mesmo grupo realizou um novo estudo sete anos depois, obtendo uma prevalência de 15/100.000 habitantes (CALLEGARO et al., 2001).

Outros cinco estudos foram encontrados em cidades do interior do Estado de São Paulo. Na cidade de Sorocaba encontrou-se, em 2003, uma taxa de prevalência de 16,2/100.000 habitantes (GAMA et al., 2004). A cidade de Marília apresentou uma taxa de prevalência de 6,04/100.000 habitantes (DIAS; MELGES, 2006). Na cidade de Santos, a taxa de prevalência encontrada no primeiro estudo, em junho de 2005, foi de 15,54/100.000 habitantes. Utilizando os mesmos critérios de busca e seleção, um novo trabalho foi realizado cinco anos após, onde foi encontrada taxa de 15/100.000 habitantes, ou seja, praticamente sem variação (FRAGOSO; BROOKS, 2012; FRAGOSO; PERS, 2007). Na cidade de Botucatu, o estudo de prevalência evidenciou uma taxa de 17/100.000 habitantes (ROCHA; HERRERA; MORALES, 2002).

No Estado do Rio de Janeiro, o primeiro estudo realizado em um serviço de doenças desmielinizantes de um Hospital Federal, em 1999, encontrou uma taxa de prevalência de 5/100.000 habitantes (ALVARENGA et al., 2000). Um novo estudo foi realizado em 2011, em três hospitais públicos federais, e encontrou uma taxa de prevalência de 20/100.000 habitantes. Na cidade de Vassouras encontrou-se uma prevalência de 3,18/100.000 habitantes em 2002 (BORGGO et al., 2004). Ainda nesta região do estado, foi realizado um estudo mais recente, em 2011, no qual foi encontrada uma prevalência de 5,1/100.000 habitantes (PEREIRA et al., 2012).

No Estado de Minas Gerais, foram encontrados dois estudos de prevalência; o primeiro em 2001, realizado na capital mineira, Belo Horizonte, que encontrou uma taxa de prevalência de 18,1/100.000 habitantes e o segundo, realizado na cidade de Uberaba, em 2008, que apresentou uma taxa de 12,5/100.000 habitantes (LANA-PEIXOTO et al., 2012; RIBEIRO et al., 2011).

Região Centro-Oeste

A região Centro-Oeste abrange uma área de 1.606.371,5 Km², a segunda maior do Brasil. Ela tem um IDH elevado. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Centro-Oeste tem a menor população que vive em todo o país, com 14.050.340 habitantes. Destes 50,6% são pardos. A região Centro-Oeste está localizada em uma latitude média de 15,77°S com um clima tropical Brasil Central em quase toda sua totalidade (IBGE, 2010).

Nesta região foram encontrados dois estudos de prevalência, um realizado no Distrito Federal, em 2003, encontrou uma taxa de prevalência de 5,85/100.000 habitantes (PORTELA et al., 2004). Outro estudo, realizado na cidade de Cuiabá, no Estado de Mato Grosso, descreveu uma taxa de prevalência de 4,41/100.000 habitantes (GRZESIUK et al., 2008).

Região Sul

O Sul, em extensão, é a menor do país. Sua população total é de 27.386.891 habitantes e 78,5% é composta de brancos (IBGE, 2010). Uma das principais características da população do Sul é a forte influência dos europeus. A região recebeu muitos imigrantes da Alemanha, Itália, Polônia, entre outros. Esta região apresenta os melhores indicadores sócio-econômicos do país, com baixas taxas de mortalidade infantil e analfabetismo; alta expectativa de vida (75 anos) e alta renda per capita. Assim, ele tem o maior IDH do Brasil. Excetuando-se as partes Norte do Paraná, o território da Região Sul pertence à zona climática temperada do Sul. Ela está localizada entre o Trópico de Capricórnio e o Círculo Ártico. Assim, o clima é temperado, registrando baixas temperaturas durante o inverno.

A região Sul é a menor região do país; nela foram encontrados três estudos de prevalência de EM. Em Florianópolis, cidade do estado de Santa Catarina, em 2004, foi descrita uma taxa de prevalência de 12,2/100.000 habitantes (PERUCHI et al., 2004). Outro estudo foi realizado em Londrina, cidade do Estado do Paraná, e apresentou uma taxa de prevalência de 14,84/100.000 habitantes (LOPES et al., 2005). O último estudo, realizado na cidade de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, encontrou a maior taxa de prevalência dentre todos os outros estudos publicados, de 27,2/100.000 habitantes (FINKELSZTEJN et al., 2014).

Região Nordeste

O Nordeste é a terceira maior região do Brasil e a maior em número de estados. Tem uma população de 53.081.950 habitantes, em sua maioria composta de pardos (62,7%) (IBGE, 2010). O Nordeste brasileiro é a região que tem o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país (<http://www.alunosonline.com.br/geografia/regiaonordeste.html>). O clima é tropical zona equatorial (IBGE, 2010).

Nesta região, apenas um estudo de prevalência de EM foi encontrado, na cidade de Recife, capital do Estado de Pernambuco, realizado em 2002; no estudo, uma taxa de 1,36/100.000 habitantes foi encontrada (FERREIRA et al., 2004).

Região Norte

A região Norte é a maior das cinco regiões brasileiras, com uma área de 3.853.676,948 km², cobrindo uma área de 45,25% do território nacional (*Resolução nº 1 da Presidência do IBGE, de 15/01/2013* Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (15 de janeiro de 2013). Visitado em 11 de setembro de 2014. Área Territorial Brasileira). Segundo o último censo possui uma população de 15.864.454 habitantes. Sendo que 71,2% da população é constituída de pardos (IBGE, 2010). Apresenta um IDH médio (segundo menor do país) (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD - 18 de setembro de 2014) e o menor PIB (IBGE, 2014). O clima predominante é o Equatorial (Revista de Geografia, IBGE).

Nenhum estudo foi encontrado nesta região.

3.5 ESTUDOS DE CAPTURA-RECAPTURA

3.5.1 Breve Introdução e Histórico

Quantificar ou medir a frequência com que os problemas de saúde ocorrem em populações humanas é um dos objetivos da epidemiologia (MEDRONHO, 2002). Para se estimar e ter o controle de uma determinada doença e gerar os recursos para tal, os responsáveis pela saúde pública precisam conhecer o tamanho e a composição da população alvo (LASKA, 2002). As medidas de frequência são definidas a partir de dois conceitos epidemiológicos fundamentais denominados prevalência e incidência. A prevalência expressa o número de casos existentes de uma doença, em um dado momento. Já o conceito de incidência refere-se à frequência com que surgem novos casos de uma doença, num intervalo de tempo (MEDRONHO, 2002). As estimativas de prevalência e incidência fornecem a base para o design e a avaliação dos programas de saúde, porém, essas abordagens têm seus limites na prática (LASKA, 2002). Muitos epidemiologistas e cientistas que estudam populações lançam mão cada vez mais de registros de casos, banco de dados, censos populacionais e etc. Como se qualquer outro método que não envolva a enumeração dos casos não fosse perfeito (DUNN; ANDREOLI, 1994).

Na EM a metodologia de estudos epidemiológicos realizados são em sua grande maioria descritivos e tem tido como objetivo calcular a taxa bruta de prevalência numa determinada população. Vários têm sido os métodos utilizados para a averiguação dos casos. Até a década de oitenta muitos autores estudavam exclusivamente séries hospitalares, mas nas últimas décadas as informações são obtidas baseadas em estudos populacionais.

Uma terceira alternativa, um censo de captura e recaptura, pode fornecer uma abordagem mais confiável. Essa técnica foi primeiramente usada em 1662 para estimar a população de Londres (LASKA, 2002).

Foi em 1783 que Pierre Simon Laplace, um matemático, astrônomo e físico francês, o mais influente dentre os cientistas franceses em toda a história, externou seus fundamentos matemáticos e estimou a população da França (DE SÁ, 2014).

Em 1896, Petersen utilizou tal abordagem para estimar o resultado total da população de peixes de Danish e em 1930, Lincoln utilizou o método para estimar o número de quedas d'água em cursos fluviais nos Estados Unidos. Desde então esta

fórmula conhecida como “estimador Petersen - Lincoln” tem sido a base do cálculo utilizada na metodologia de captura-recaptura. Nos últimos 75 anos, esse método tem sido aprimorado e bem mais utilizado em pesquisas ecológicas (LASKA, 2002).

Na forma original desse método, uma amostra de indivíduos de uma população alvo é capturada, marcada e solta, uma segunda amostra é capturada mais tarde. O número de indivíduos observados em cada amostra, bem como o número observado em ambas, é anotado. Os dados obtidos possibilitam estimar a probabilidade de ser capturado e o tamanho da população. Modelos log-lineares fornecem uma representação conveniente desse censo básico e sua extensão para ocasiões de captura e recaptura múltiplas (LASKA, 2002).

Porém o método tem sido mais desenvolvido e aprimorado por ecologistas. A metodologia de captura-recaptura é utilizada na área da ecologia para a estimativa do tamanho de populações de animais selvagens (COELI; VERAS; COUTINHO, 2000). Por conta disso em um editorial de La Porte (1994) foi considerado que são mais conhecidos os números de águias, baleias e bisões do que sobre o número de pessoas desempregadas, doentes ou com fome em nossa sociedade (DUNN; ANDREOLI, 1994). Esta técnica pode ser empregada no âmbito da epidemiologia para a obtenção de estimativas de doenças transmissíveis e não transmissíveis em uma forma relativamente barata e rápida. Sistemas de vigilância baseados na utilização desta metodologia representam uma alternativa potencial para o monitoramento de doenças não transmissíveis em nosso meio (COELI; VERAS; COUTINHO, 2000). Métodos de captura-recaptura são tentativas de estimar ou ajustar a extensão da averiguação incompleta usando informação a partir de listas sobrepostas de casos de fontes distintas (HOOK; REGAL, 1995). Este método tem demonstrado acurácia nas estimativas demonstradas (SUDMAN et al., 1988). O fato das amostras não serem compostas por todos os indivíduos doentes não preocupa, pois as estimativas são feitas com base no número de pacientes que aparecem nas interseções das amostras, ou seja, é feita pelo grau de concomitância entre os casos e suas fontes (MCCARTY et al., 1993).

O método envolve a contagem de casos de doenças, comuns a duas ou mais fontes de dados, capturados em uma fonte e recapturados em outras fontes, a contagem de casos capturados em cada fonte individualmente e a estimativa de casos não capturados por nenhuma fonte (COELI; VERAS; COUTINHO, 2000).

Na epidemiologia este método pode ser utilizado para a avaliação de prevalência e incidência de doenças comuns ou raras. Tradicionalmente as estimativas de incidência e prevalência têm sido derivadas da combinação de informações de várias fontes onde se somam os casos não duplicados, têm sido utilizados para esses estudos os registros de casos, as listas de altas hospitalares e outras formas de registros, onde são contados os números de indivíduos registrados em um período determinado. Porém esses métodos podem subestimar a verdadeira prevalência e incidência em 20%. O método de captura-recaptura pode então, solucionar este grau de subestimação do método tradicional (DUNN; ANDREOLI, 1994). Outras vantagens do método de captura-recaptura, além do potencial de gerar estimativas mais fidedignas de prevalência e incidência das doenças, seriam: consumir menos tempo para a realização e ser mais barato. Isto porque não existe necessidade de contar todos os casos de uma determinada condição dentro da população geral (DUNN; ANDREOLI, 1994).

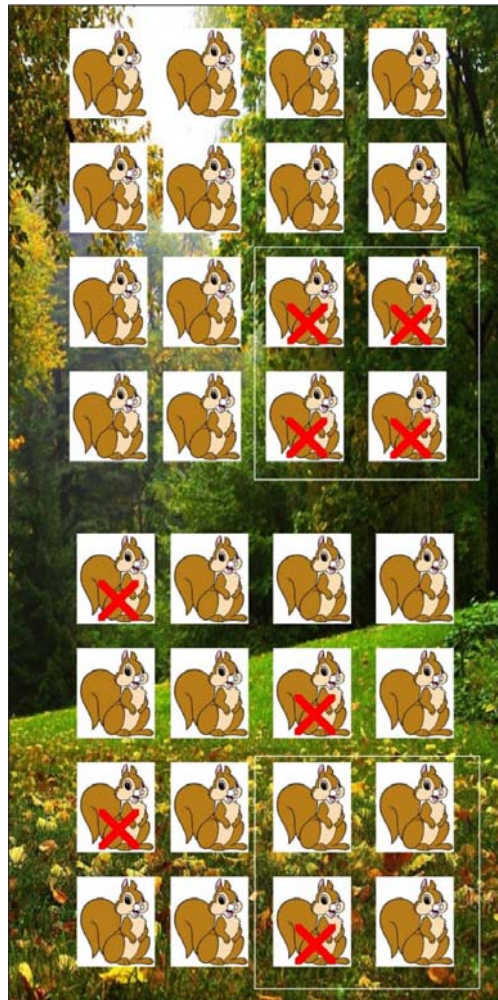
No entanto a precisão da análise de captura-recaptura depende do rigor dado a suas premissas básicas, são elas: população fechada, validade do diagnóstico, relacionamento de registros eficiente, independência entre fontes e capturabilidade homogênea, devendo, neste caso, serem empregadas soluções metodológicas (utilização de modelos loglineares) que viabilizem a obtenção de estimativas válidas (COELI; VERAS; COUTINHO, 2000).

Quanto a premissa que se refere à independência entre as fontes é importante salientar que as fontes utilizadas nas pesquisas clínicas mostram frequentemente algum grau de dependência positiva. Isto ocorre quando um indivíduo encontrado na fonte A tem chance maior de ser capturado pela fonte B do que um indivíduo que não tenha sido capturado pela fonte A (HOOK, 1995; WITTES, 1974). O grau de dependência das fontes pode ser estimado através de análise log-linear, mas somente nos casos de múltiplas fontes, ou seja, mais de duas fontes (DUNN; ANDREOLI, 1994).

3.5.2 Aplicação do Método de Captura-Recaptura

Para tentarmos compreender melhor esse método e sua aplicabilidade vamos imaginar uma floresta (Figura 4) com um número de esquilos que se pretende

conhecer e que designaremos por T . Esses esquilos estão livremente misturados, são do mesmo tamanho, da mesma espécie e igualmente ágeis, não moribundos e sem reprodução. O investigador captura um determinado número de esquilos que irá contar e “marcar” para posterior identificação e lança-os de novo à floresta. Este número de esquilos “marcados” irá ser designado por X . O investigador espera que estes esquilos se misturem e se distribuam de forma homogênea na floresta e procede a uma segunda captura. Esta nova captura (recaptura) apurará uma nova amostra com um número total de esquilos E , dos quais um número Y será “marcado”. Tanto o número total de esquilos capturados na segunda amostragem quanto o número de esquilos marcados recontados são registrados. A pergunta principal é: quantos esquilos existem na floresta?



** Adaptado do artigo de Coeli, Veras e Coutinho (2000) e de De Sá (2014).

Figura 4: Floresta de esquilos exemplificando o método de captura-recaptura

A fórmula de Petersen-Lincoln (Equação 1) estabelece que a proporção de esquilos “marcados” na amostra recapturada é igual à proporção do número total de esquilos “marcados” face à totalidade de esquilos existentes na floresta.

$$\text{Equação 1: } \frac{T}{X} = \frac{E}{Y}$$

E, portanto:

$$\text{Equação 2: } T = \frac{E}{Y} \times X$$

Chapman criou em 1951 uma modificação da fórmula de Petersen-Lincoln, que se destina a corrigir as estimativas, quando as amostras são pequenas (Equação 3).

De uma maneira geral é preferível usar a fórmula com a correção introduzida por Chapman:

$$\text{Equação 3: } TE = \frac{(X + 1) \times (E + 1)}{Y + 1} - 1$$

Utilizando o Diagrama de Venn relativo ao processo de Captura - recaptura envolvendo duas fontes poderiam ter (Figura 5):

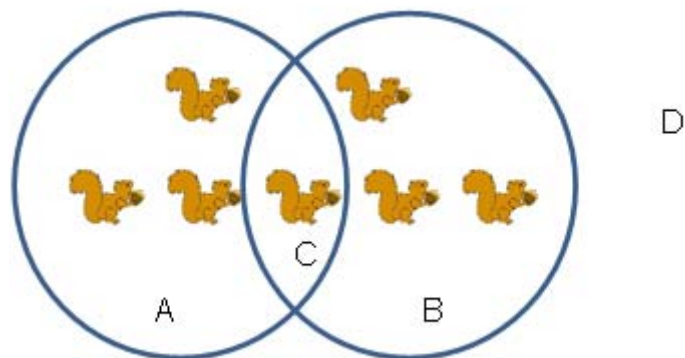


Figura 5: Diagrama de Venn

- A - Esquilos capturados apenas na fonte A.
- B - Esquilos capturados apenas na fonte B.
- C - Esquilos capturados nas fontes A e B.
- D - Esquilos não capturados em nenhuma fonte.

3.5.3 Considerações Finais

Este modelo pode ser utilizado para estimar o tamanho de uma população quando esta é constituída por elementos individualmente identificáveis (WITTES et al., 1974). Estudos de doenças com baixa prevalência devem ser feitos utilizando-se a metodologia de Captura-recaptura, sugerindo-se, além disso, que futuros estudos devam ser feitos com este método (DONNAN et al., 2005; INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR DISEASE MONITORING AND FORECASTING, 1999).

Além da captura-recaptura, outros métodos têm sido utilizados para a estimativa da prevalência, como o Back-calculation, o Bayesiano (ACHCAR; RUFFINO-NETO, 2003), a Máxima verossimilhança e a Regressão log-linear (BLANXART et al., 2000).

Este método foi utilizado por estudos internacionais, incluindo estudos da América Latina, como é o caso da Argentina, Uruguai e Colômbia, quanto à estimativa de prevalência de EM (CRISTIANO et al., 1999; KETZOIAN, 1999; MELCON et al., 2002; SANCHEZ et al., 2000). Nessa Tese esse método foi utilizado, tal fato permitirá que os números encontrados sejam comparados aos da literatura internacional.

3.6 ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DA CIDADE DE VOLTA REDONDA

Volta Redonda é uma cidade pertencente à região Sul Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. Localiza-se nas coordenadas latitude 22° 29' 00" S e longitude 44° 05' 00" O, a uma altitude de 390 metros, com clima mesotérmico. Possui uma área de 182,483 km², densidade demográfica de 1.412,75 hab/km². Apresentando uma população de 257.803 habitantes (IBGE, 2010). É um município brasileiro situado na microrregião do Vale do Paraíba dentro da mesorregião Sul Fluminense, no estado do Rio de Janeiro. Também é conhecida como a "Cidade do Aço". É cortada pelo Rio Paraíba do Sul, que corre de Oeste para Leste, sendo a principal fonte de abastecimento do município e também responsável pelo seu nome, devido a um acidente geográfico no seu curso. Em Volta Redonda, situa-se a Companhia Siderúrgica Nacional (CSN), maior siderúrgica da América Latina (Figura 6). Atualmente, sua economia, apesar de ainda estar ancorada na indústria, é

bastante diversificada, voltada em grande parte para as áreas de prestação de serviços e comércio. A cidade é limitada pelos municípios de Barra Mansa (Norte, Noroeste, Oeste e Sudoeste), Barra do Piraí (Nordeste), Pinheiral e Piraí (Sudeste e Leste), e Rio Claro (Sul). Ocupa uma área de 182,483 km², sendo 54 km² na região urbana e 128 km² na zona rural. A população estimada em 2012 foi de 260.180 habitantes, o que a torna a maior cidade da região Sul Fluminense e a terceira maior do interior do estado. Centro econômico do Sul Fluminense Volta Redonda está numa área estratégica, a 310 km da cidade de São Paulo, a maior metrópole do Brasil e de todo o Hemisfério Sul, e a 125 km da cidade do Rio de Janeiro, segunda maior metrópole nacional e capital fluminense. Também está próxima de cidades-polo regionais de outros estados, como Juiz de Fora (180 km) e São José dos Campos (220 km), e outras cidades importantes como Angra dos Reis (85 km), Taubaté (180 km), Petrópolis (170 km), Resende (47 km), Cabo Frio (280 km), dentre outras exibe ainda um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,815 (dados de 2000), considerado "elevado" de acordo com os critérios do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD (IBGE, 2010).

Segundo dados do CNES DATASUS 2015 a cidade de Volta Redonda possui 606 estabelecimentos de saúde dentre eles dois Postos de Saúde, 49 Centros de Saúde, 5 Policlínicas, 7 Hospitais Gerais e 136 Centros Especializados (Quadro 4).

Código	Descrição	Total
01	<u>POSTO DE SAUDE</u>	2
02	<u>CENTRO DE SAUDE/UNIDADE BASICA</u>	49
04	<u>POLICLINICA</u>	5
05	<u>HOSPITAL GERAL</u>	7
07	<u>HOSPITAL ESPECIALIZADO</u>	2
21	<u>PRONTO SOCORRO ESPECIALIZADO</u>	1
22	<u>CONSULTORIO ISOLADO</u>	338
36	<u>CLINICA/CENTRO DE ESPECIALIDADE</u>	136
39	<u>UNIDADE DE APOIO DIAGNOSE E TERAPIA (SADT ISOLADO)</u>	43
42	<u>UNIDADE MOVEL DE NIVEL PRE-HOSPITALAR NA AREA DE URGENCIA</u>	3
43	<u>FARMACIA</u>	2
50	<u>UNIDADE DE VIGILANCIA EM SAUDE</u>	1
60	<u>COOPERATIVA</u>	1
64	<u>CENTRAL DE REGULACAO DE SERVICOS DE SAUDE</u>	1
68	<u>SECRETARIA DE SAUDE</u>	1
69	<u>CENTRO DE ATENCAO HEMOTERAPIA E OU HEMATOLOGICA</u>	1
70	<u>CENTRO DE ATENCAO PSICOSSOCIAL</u>	5
71	<u>CENTRO DE APOIO A SAUDE DA FAMILIA</u>	1
73	<u>PRONTO ATENDIMENTO</u>	2
74	<u>POLO ACADEMIA DA SAUDE</u>	1
75	<u>TELESSAUDE</u>	1
76	<u>CENTRAL DE REGULACAO MEDICA DAS URGENCIAS</u>	1
77	<u>SERVICO DE ATENCAO DOMICILIAR ISOLADO(HOME CARE)</u>	1
81	<u>CENTRAL DE REGULACAO DO ACESSO</u>	1
	TOTAL	606

Quadro 4: Estabelecimentos de saúde de Volta Redonda (DATASUS, 2015)

É neste cenário que foi desenvolvido este estudo (Figura 6).



Figura 6: Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) - Cidade de Volta Redonda - RJ

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Este estudo visou rastrear as pessoas com diagnóstico de Esclerose Múltipla, residentes no município de Volta Redonda. Para isso, definiu-se um estudo epidemiológico observacional - transversal, o rastreamento dos casos foi realizado em novembro de 2012, através da análise de três fontes de informação. Foram coletados dados clínicos e demográficos de pacientes com diagnóstico de EM vivos tendo sido definido como dia da prevalência o dia 30 de novembro de 2012. Foi avaliada, primeiramente, a prevalência com os dados brutos. Posteriormente foi utilizado o método de captura-recaptura para estimar o número de indivíduos com esclerose múltipla na cidade de Volta Redonda, segundo os critérios descritos em 1995 (HOOK; REGAL, 1995) por meio de três fontes de informação. Para a avaliação da incidência realizou-se um estudo retrospectivo através da informação da data do primeiro surto da paciente tendo como base o ano de 2012.

4.2 LOCAL DE PESQUISA

Este estudo foi realizado na cidade de Volta Redonda, que é um município brasileiro situado na microrregião do Vale do Paraíba dentro da mesorregião Sul Fluminense, no estado do Rio de Janeiro. Também é conhecida como a "Cidade do Aço". Localiza-se a 22°29'00" de latitude sul e 44°05'00" de longitude oeste, a uma altitude de 390 metros. É cortada pelo Rio Paraíba do Sul, que corre de Oeste para Leste, sendo a principal fonte de abastecimento do município. Atualmente, sua economia, apesar de ainda estar ancorada na indústria, é bastante diversificada, voltada em grande parte para as áreas de prestação de serviços e comércio.

A cidade é limitada pelos municípios de Barra Mansa (Norte, Noroeste, Oeste e Sudoeste), Barra do Piraí (Nordeste), Pinheiral e Piraí (Sudeste e Leste), e Rio Claro (Sul).

Ocupa uma área de 182,483 km², sendo 54 km² na região urbana e 128 km² na zona rural.

A população estimada em 2012 foi de 260.180 habitantes, o que a torna a maior cidade da região Sul Fluminense e a terceira maior do interior do estado (IBGE, 2010).

4.3 AVERIGUAÇÃO DOS CASOS

O rastreamento foi realizado através de três fontes de coleta.

A primeira fonte, F1, informações dos neurologistas do município de Volta Redonda.

A segunda fonte, F2, foi o banco de dados do ambiente clínico, centros de referencia em esclerose múltipla da cidade do Rio de Janeiro, coordenados por especialistas em Neuroimunologia, capacitados a diagnosticar e tratar doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla, distribuídos entre instituições públicas, universitárias e assistenciais e filantrópicas.

A terceira fonte, F3, foi o cadastro de dispensação de medicamentos de alto custo para o tratamento da esclerose múltipla, da Secretaria Municipal de Saúde de Volta Redonda, aonde deveria constar o CID 10: G35 (Figura 7).

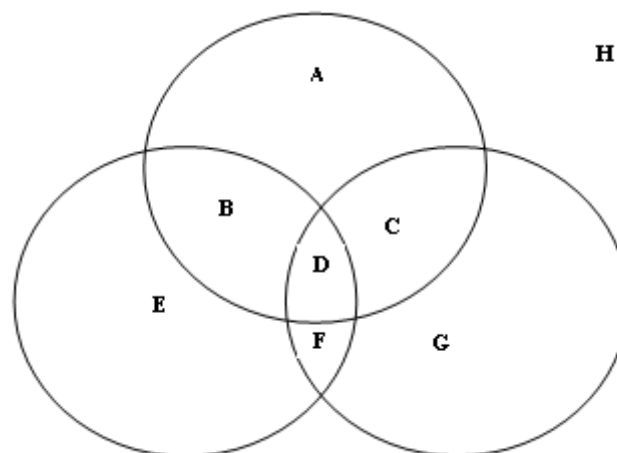


Figura 7: O diagrama de Venn relativo ao processo de Captura-recaptura envolvendo três fontes

Legenda:

A - pacientes capturados apenas na fonte 1.

B - pacientes capturados nas fontes 1 e 2.

- C - pacientes capturados nas fontes 1 e 3.
- D - pacientes capturados nas fontes 1, 2 e 3.
- E - pacientes capturados apenas na fonte 2.
- F - pacientes capturados nas fontes 2 e 3.
- G - pacientes capturados apenas na fonte 3.
- H - pacientes não capturados.

4.4 CLASSIFICAÇÕES E DEFINIÇÕES

Os casos já haviam sido previamente diagnosticados pelos médicos assistentes de cada paciente ou se encontravam registrados em banco de dados dos serviços de doenças desmielinizantes dos hospitais de referência na cidade do Rio de Janeiro. Para serem incluídos no estudo todos os casos obrigatoriamente foram definidos através dos critérios diagnósticos de Poser e/ou McDonald e deveriam residir na cidade de Volta Redonda. A estimativa da incidência foi baseada no ano do primeiro surto.

4.5 ÉTICA

O projeto faz parte de um estudo de Prevalência e Incidência de Esclerose Múltipla no Estado do Rio de Janeiro, tendo sido enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG e aprovado - CAAE: 08822513.9.0000.5258 (ANEXO A).

4.6 COLETA DOS DADOS

Os dados primeiramente foram registrados em um formulário preenchido manualmente pelo autor (ANEXO B). Para cada caso foram coletados dados clínicos e demográficos, incluindo: nome completo, data de nascimento, fonte, sexo, etnia, ano de início (primeiro surto), forma clínica, idade de início, EDSS, tempo de doença. Esses dados foram digitados em planilha do Excel. Posteriormente, para a aplicação do método de captura-recaptura, foi digitado em outra planilha do Excel a identificação do sujeito em uma coluna e depois em colunas subsequentes, cada

fonte com apenas 0 ou 1 (0 se o paciente não tivesse sido identificado para esta fonte, 1 se identificado).

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Primeiramente foi calculado o coeficiente de Prevalência e Incidência através das fórmulas abaixo (Equações 4 e 5) (MEDRONHO et al.,2002).

Equação 4: Coeficiente de Prevalência (CP)

$$CP = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de determinada doença em dado local e período}}{\text{população do mesmo local e período}} \times 10^n$$

Equação 5: Coeficiente de Incidência (CI)

$$CI = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos novos de determinada doença em dado local e período}}{\text{população do mesmo local e período}} \times 10^n$$

Um método de Captura-recaptura também foi utilizado para avaliar a exaustividade da apuração do caso (HOOK; REGAL, 1995). O número total de casos de EM e a independência das fontes diferentes foram estimados por análises do modelo log-linear sob a distribuição de Poisson usando proc GENMOD (ORTON; RICKARD, GABELLA, 1999). O número estimado de EM não identificado pelas três fontes foi estimado e intervalos de confiança de 95% das estimativas foram calculados utilizando o método da razão de verossimilhança. Em relação às três fontes, o modelo considerado melhor foi aquele com menor termo de interação e aquele que melhor se adequou aos dados observados (a estatística da razão de log-verossimilhança mais baixa: G^2 , o Critério de Informação Akaike - Akaike Information Criterion (AIC) (SAKAMOTO; ISHIGURO; KITIGAWA, 1986), o Critério de Informação Bayesiano - Bayesian Information Criterion (BIC)) (SCHWARZ; SCHWARZ, 1978). Também calculamos o BIC ponderado, em que a estimativa de cada modelo é ponderada usando correspondente BIC (DRAPER, 1995).

Foram analisadas as variáveis: sexo, idade, idade de início, etnia, e forma clínica.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS SECUNDÁRIOS

Segundo o último censo demográfico realizado no Brasil, no ano de 2010, a população de Volta Redonda foi de 257.803 habitantes. Destes 134.884 eram mulheres e 122.919 eram homens. Em 2012, na projeção intercensitária realizada pelo IBGE, a contagem estimada da população de Volta Redonda foi de 260.180 habitantes (IBGE, 2010; IBGE, 2012).

5.2 DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

No rastreamento utilizando-se três fontes, avaliando-se os dados brutos, foram encontrados 40 casos de pessoas com EM residindo em Volta Redonda no ano de 2012. A distribuição dos pacientes com esclerose múltipla, segundo os fatores sócio demográficos, está descrita na tabela 2.

Dos 40 casos, 28 eram do sexo feminino (70%) e 12 do sexo masculino (30%); 29 (72,5%) eram brancos e 11 (27,5%), eram afros. Na distribuição da faixa etária, verificou-se que 55% tinham idade entre 31 e 50 anos. Ao observar a idade de início da doença 70% tiveram o primeiro surto até os 40 anos de idade. No que diz respeito à forma clínica 36 pacientes, ou seja, 90% dos casos apresentou a forma de Surto-Remissão.

Quanto à distribuição de sexo e idade abaixo dos 50 anos a proporção homem e mulheres foram mais evidentes com um predomínio do sexo feminino (Gráfico 3). Já na distribuição de sexo e forma clínica, a forma surto-remissão foi predominante no sexo feminino enquanto que as forma Primária Progressiva e Progressiva Secundária foram exclusivas do sexo masculino nessa amostragem (Gráfico 4).

Baseando-se no cálculo do coeficiente de prevalência e incidência foi encontrada na população geral do município de Volta Redonda no ano de 2012 uma prevalência de esclerose múltipla de 15,3/100.000 habitantes e a incidência de 0,38/100.000 habitante.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes com EM segundo seus fatores sócios demográficos

Variáveis	n - 40	%
Faixa Etária		
10-20 anos	03	7,5
21-30 anos	00	00
31-40 anos	13	30,0
41-50 anos	11	25,0
Acima de 50 anos	13	32,5
Sexo		
Feminino	28	70
Masculino	12	30
Etnia		
Branços	29	72,5
Afros-Brasileiros	11	27,5
Idade de Início		
0-20 anos	04	10
21-30 anos	10	25
31-40 anos	14	35
41-50 anos	06	15
Acima de 50 anos	03	7,5
Forma Clínica		
Surto-Remissão	36	90
Progressiva Primária	03	7,5
Progressiva Secundária	01	2,5

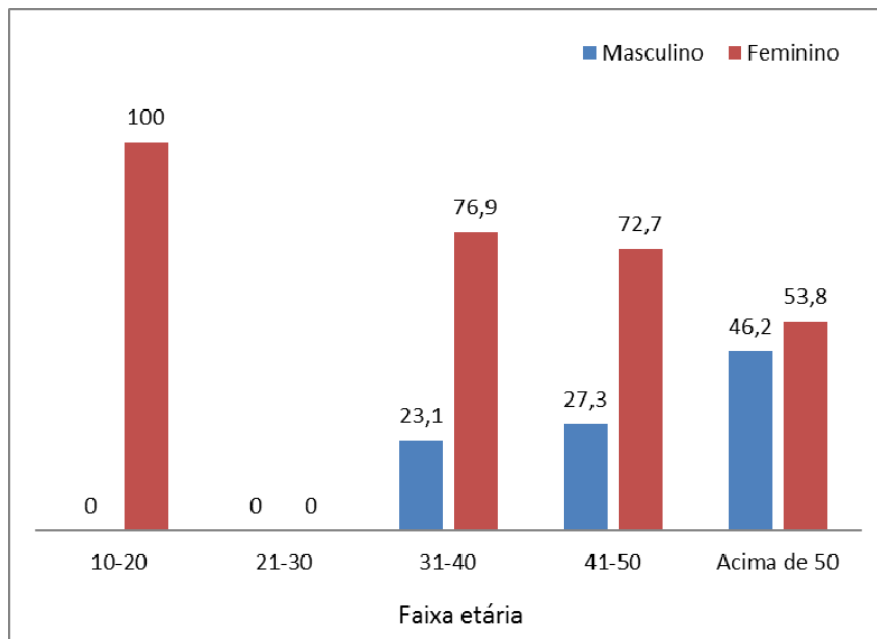


Gráfico 3: Sexo e faixa etária

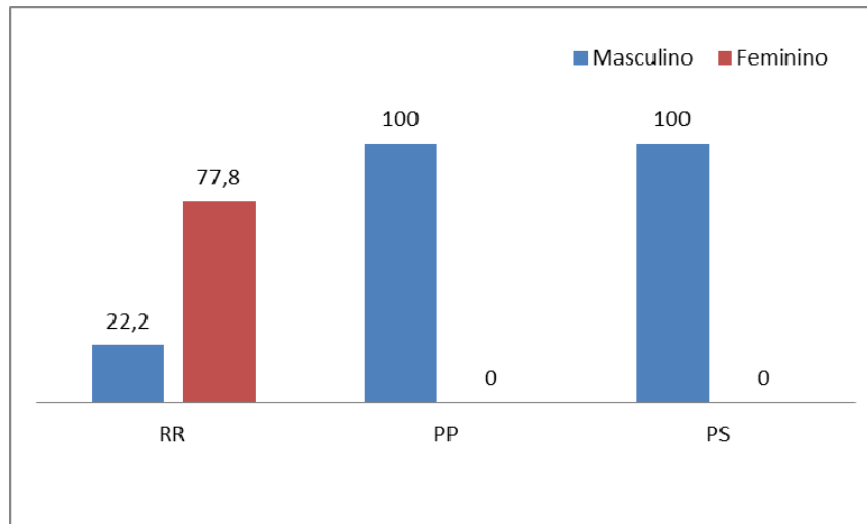


Gráfico 4: Forma clínica e sexo

5.3 MÉTODO DE CAPTURA-RECAPTURA

5.3.1 Exaustividade na Apuração dos Casos

Foram encontrados os seguintes resultados: na fonte 1 (neurologistas da região) 10 neurologistas foram consultados, tendo sido encontrados 23 casos, na fonte 2 (centros de referência na cidade do Rio de Janeiro) 5 centros foram consultados: HL, HUGG, HSE, SCMRJ e HUCFF, tendo sido relatados 16 casos e na fonte 3 (cadastro de dispensação de medicamentos de alto custo para o tratamento da EM da Secretaria Municipal de Saúde de Volta Redonda) 15 casos foram computados. Na averiguação apenas 1 caso foi relatado simultaneamente por todas as fontes de informação (Figura 8). Os registros dos 40 pacientes e suas sobreposições foram usados para aplicação do método de captura e recaptura a fim de calcular o número de casos estimados que não foram identificados por qualquer fonte (n estimado). A qualidade do ajuste de diferentes modelos log-linear e estimativas do número total de casos está resumida na tabela 3. O melhor modelo log-linear foi o modelo tendo em conta o termo de interação entre F1 (neurologistas) e F3 (dispensação de medicamentos de alto custo). O número estimado de indivíduos não identificados por qualquer fonte era (IC 95%: 13,5-118,8) 40. Assim, o número total de casos de EM corrigidos pela captura e recaptura foi de 80, 95% IC (53,5-158,8). Tendo como base que para se calcular a prevalência estimada é

necessário que se some primeiro o número de casos identificados com a estimativa do número dos casos perdidos, e sabendo que a população de Volta Redonda no ano de 2012 era de 260.180 habitantes, então podemos dizer que a estimativa pontual de prevalência de EM em Volta Redonda, em 2012, corrigido pelo método de captura e recaptura foi de 30,7/100.000 habitantes.

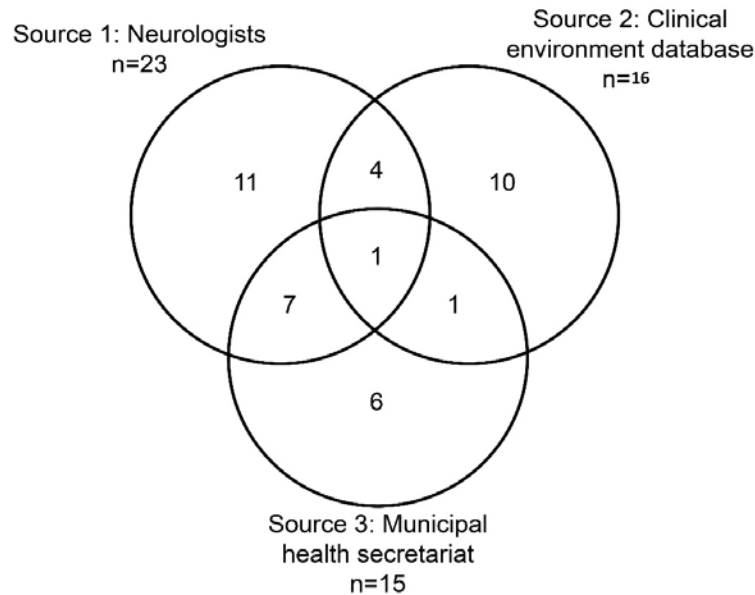


Figura 8: Diagrama de Venn com os dados das fontes

Tabela 3: Modelos log-linear das fontes

Modelo	G ²	AIC	BIC	Df	n Estimado	95% IC
3 modelos Fontes						
F1 F2 F3 F1F2 F2F3 F1F3	0	37.1	36.8	0	23.6	(0.9 - 608.2)
F1 F2 F3 F2F3 F1F3	0.01	35.1	34.8	1	27.5	(7.5 - 101.0)
F1 F2 F3 F1F2 F1F3	0.66	35.8	35.5	1	60.0	(6.6 - 544.7)
F1 F2 F3 F1F2 F2F3	0.35	35.5	35.2	1	9.43	(2.7 - 32.6)
F1 F2 F3 F1F2	3.5	36.7	36.4	2	16.7	(5.5 - 50.31)
F1 F2 F3 F1F3*	0.9	34.0	33.7	2	40.0	(13.5 - 118.8)
F1 F2 F3 F2F3	1.9	35.0	34.7	2	15.6	(6.0 - 40.1)
F1 F2 F3	4.1	35.2	35.0	3	21.7	(9.4 - 49.9)
n Weighed BIC					28.3	

* Melhor modelo baseado no AIC, interação F1-F3 valor de p = 0.073

G²: Deviance, AIC: Critério Akaike Information, BIC: Critério Bayesian Information, df: Grau de Liberdade, n Estimado: Número estimado dos sujeitos não identificados pelas 3 fontes, 95% IC: 95% Intervalo de Confiança, F: Fonte, F1: Neurologistas, F2: Database hospitais de Referência, F3: Departamento de medicação de alto custo da Secretaria Municipal de Saúde.

6 DISCUSSÃO

A epidemiologia da esclerose múltipla tem sido amplamente estudada em países desenvolvidos, particularmente em áreas conhecidas por sua alta prevalência; estas áreas se localizam nas latitudes norte e sul do equador, com uma prevalência que varia de 80 a 300/100.000 habitantes. Entretanto, existe uma carência de informações epidemiológicas em grande parte do mundo, especialmente na América do Sul. Contrapondo-se a esses dados, estão crescendo as evidências epidemiológicas que indicam um aumento da prevalência de esclerose múltipla em áreas previamente consideradas como de baixo risco na América Latina (CORONA; ROMÁN, 2006), justificando-se, assim, a busca do real conhecimento das taxas de prevalência e incidência nessas regiões, consideradas anteriormente como baixas, como é o caso do Brasil.

Nas duas últimas décadas assistimos a importantes melhorias na qualidade das pesquisas na América Latina. No entanto, estimar as taxas de prevalência e incidência de EM nesses países ainda é uma tarefa desafiadora. Muitas limitações metodológicas ainda existem, tais como: ausência de uniformidade nos delineamentos de estudo, população mal definida e heterogênea, critérios diagnósticos, participação escassa de neurologistas e métodos de imagem muitas vezes indisponíveis, o que pode causar importantes distorções dos resultados (MELCON et al., 2012).

As diferenças geográficas, populacionais e, até mesmo, da estrutura dos serviços de saúde tornam os estudos de prevalência realizados em todo mundo difíceis de serem comparados (ROSATI, 2001).

O conhecimento sobre a epidemiologia da esclerose múltipla no Brasil vem aumentando nos últimos tempos, porém conforme visto na revisão da literatura, após realizar uma busca sistemática a fim de encontrar estudos nas diferentes regiões do país referentes à prevalência e incidência de EM, observou-se que o número ainda é reduzido se comparado com a literatura mundial.

O primeiro estudo de prevalência de EM no Brasil foi realizado na década de 1990, na cidade de São Paulo, onde foi encontrada uma taxa de 4,2/100.000 habitantes. Este resultado foi considerado baixo, especialmente por haver, nesta população específica, uma grande proporção de descendentes de imigrantes do norte da Europa, onde a prevalência de EM é considerada alta (CALLEGARO et al.,

1992). Um novo estudo realizado pelo mesmo grupo sete anos depois, utilizando-se os mesmos critérios diagnósticos, obteve uma prevalência de 15/100.000 habitantes, valor três vezes maior do que o obtido no primeiro estudo. Tal aumento foi atribuído ao fato de ter sido utilizada uma metodologia mais detalhada para a aquisição dos casos e a uma melhoria das condições de diagnóstico e tratamento (CALLEGARO et al., 2001). Tal fato não ocorreu na cidade de Santos, onde dois estudos, com um intervalo de cinco anos, foram realizados encontrando-se taxas de prevalência semelhantes: 15,54/100.000 habitantes em 2005 e 15,50/100.000 habitantes em 2010. Este resultado foi atribuído ao uso de uma mesma metodologia (FRAGOSO; PERS, 2007; FRAGOSO; BROOKS, 2012). Ainda no Estado de São Paulo, mais três trabalhos foram encontrados com taxas de prevalência que variaram de 6,04/100.000 habitantes a 17/100.000 habitantes (DIAS; MELGES, 2006; GAMA et al., 2004; ROCHA; HERRERA; MORALES, 2002).

No Estado do Rio de Janeiro, a primeira pesquisa foi feita em um hospital de referência, onde foi encontrada uma taxa de prevalência de 5/100.000 habitantes (ALVARENGA et al., 2000). Doze anos após este primeiro registro na cidade do Rio de Janeiro, outro estudo foi realizado, desta vez ampliando-se as fontes, que consistiram não só de um hospital de referência, mas de mais dois outros Hospitais Federais de referência para EM na cidade, encontrando, desta vez, uma taxa de prevalência de 20/100.000 habitantes. Esse aumento quatro vezes maior do número de pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla no Rio de Janeiro, na última década, pode ser atribuído, certamente, à implantação de outros centros de referência de Esclerose Múltipla em outros hospitais públicos, onde drogas de alto custo para o tratamento da EM são fornecidas pelo Ministério da Saúde (LACATIVA et al., 2012).

O Brasil apresenta uma grande extensão territorial, que diversifica aspectos geográficos, demográficos e históricos das regiões e da população brasileira (ARAÚJO, 2013). Tal fato pode justificar esta grande variabilidade nos valores encontrados nas taxas de prevalência máxima e mínima referentes aos estudos de prevalência realizados no país, onde a taxa mínima foi de 1,36/100.000 habitantes, encontrada na região nordeste (FERREIRA et al. 2004), e a maior foi de 27,2/100.000 habitantes, encontrada na região sul (FINKELSZTEJN et al., 2014).

Fazendo uma análise estatística, a prevalência bruta de EM no Brasil, reunindo todos os estudos já citados, foi de 8,69 (IC 95%: 6,0 A 12,6) por 100.000

habitantes. Este número encontra concordância com a prevalência média encontrada no continente Americano que foi de 8,3/100.000 habitantes (WHO, 2008). Porém abaixo da prevalência mundial que segundo estudo da OMS 2013 foi de 33/100.000 habitantes (WHO, 2013).

Foi da região sudeste a maior parte dos estudos de prevalência encontrados. Volta Redonda é uma cidade que faz parte da região Sulfluminense do estado do Rio de Janeiro, pertencente à região sudeste. Portanto com esse trabalho acrescentamos mais um estudo de prevalência no sudeste. Nesse estudo, com o cálculo das taxas de prevalência e incidência através dos dados brutos, encontramos uma taxa de prevalência de 15,3/100.000 habitantes e incidência de 0,38/100.000 habitantes.

Além da análise dos dados brutos, que também foi utilizada pelos estudos brasileiros, foi aplicado o método de captura-recaptura com três fontes de dados. A primeira fonte foi a dos dados referentes aos pacientes dos neurologistas da cidade de Volta Redonda, a segunda fonte foi retirada de bancos de dados dos Hospitais da cidade do Rio de Janeiro que são referência em doenças desmielinizantes e a terceira fonte foi o cadastro de dispensação de medicação de alto custo fornecida pela secretaria de saúde de Volta Redonda.

Nenhum estudo anterior, brasileiro, utilizou o método de captura-recaptura para estimar a taxa de prevalência, o qual já foi utilizado em vários países do mundo, incluindo muitos estudos na América Latina, como é o caso do Uruguai (KETZOIAN et al., 1999), da Argentina (CRISTIANO et al., 1999; MELCON et al., 2008), da Colômbia (SANCHEZ et al., 2000) e do Peru (VIZCARRA-ESCOBAR et al., 2009).

Tal método é eficiente em estudos de doenças com baixa prevalência, cujo objetivo é estimar o tamanho de uma população utilizando-se informações de listas sobrepostas. Neste método, o tamanho da lista constituído por fontes separadas e a sobreposição de pacientes com esclerose múltipla em mais de uma lista são importantes para estimar o tamanho total de pacientes. A mais importante limitação deste método é o efeito da dependência entre as fontes, que produz viés (HOOK; REGAL, 1995).

Utilizando o método de captura-recaptura encontramos uma prevalência de 30,7/100.000 habitantes, sendo esta, até o momento, a maior prevalência encontrada no Brasil. Esse valor assemelha-se à maior prevalência encontrada na

América Latina, em San Pedro Garza Garcia, no México, que foi de 30/100.000 habitantes (DE LA MAZA; ARRAMBIDE, 2006).

Comparando o presente estudo com mais dois estudos realizados também na região sulfluminense observamos que nossa taxa de prevalência foi significativamente superior aos demais que foram de 3,18 e 5,1/100.000 habitantes respectivamente (BORGIO et al., 2004; PEREIRA et al., 2012). Este aumento da prevalência pode ser atribuído à criação de núcleos especializados ao atendimento desses pacientes com EM, composto por especialistas com formação em neuroimunologia e com a introdução de serviços de ressonância magnética na região e especificamente na cidade de Volta Redonda e por uma busca mais minuciosa dos casos. Outra explicação para esse significativo valor encontrado da prevalência é sem dúvida a utilização do método de captura-recaptura e seu alto nível de exaustividade na apuração. Sua estimativa é feita pelo grau de concomitância entre os casos (MCCARTY et al., 1993). Podendo com esse método elucidar o grau de subestimação de casos que ocorre quando utilizamos apenas os estudos de prevalência e incidência com o cálculo das taxas brutas.

O método de captura-recaptura além de gerar estimativas mais corretas de incidência e prevalência das doenças, tem outras vantagens, como: consumir menos tempo de pesquisa e ser mais barato. Isto porque não tem a necessidade de contar todos os casos de uma determinada condição clínica dentro de uma população pré-determinada. Quanto ao fato da necessidade da independência entre as fontes, que poderia causar viés nos estudos de captura-recaptura, podemos dizer que as fontes nas pesquisas clínicas frequentemente demonstram algum grau de dependência positiva. Isto ocorre quando um caso encontrado na fonte A tem uma chance maior de ser capturado na fonte B, do que um caso que não tenha sido capturado na fonte A. O grau de dependência entre as fontes pode ser medido através de análise log-linear, mas somente nos casos que existam mais de duas fontes, como é o caso do nosso estudo, assim é possível que se determine a dependência entre elas. Estas análises podem ser realizadas através de programas estatísticos de computador (DUNN; ANDREOLI, 1994).

Portanto, o aumento significativo das taxas de prevalência quando aplicado o método da captura-recaptura pode refletir tais premissas. Com base na literatura encontra-se descrito que o ajuste dos dados por tal método pode ser maior que 45% do que as taxas encontradas por outro método (HOOK; REGAL, 1995).

Se nos basearmos na recente revisão das zonas de risco para EM estratificadas por Wade: muito alta (170-350), alta (38-70), baixa (13-38) e muito baixa (0-13) Volta Redonda estará na faixa de baixo risco para EM, tanto com a taxa de prevalência bruta (15,3/100.000 hab) quanto com a taxa calculada pelo método de captura-recaptura (30,7/100.000 hab) (WADE, 2014).

Quanto aos dados sócio-demográficos dos pacientes analisados nesse estudo 70% dos casos eram do sexo feminino, corroborando com a literatura que indica uma proporção de 2-3:1 entre mulheres e homens. Mais de setenta por cento foi constituída de brancos e 90% apresentavam a forma Surto-Remissão dados da literatura mundial fazem referência há 85% dos pacientes diagnosticados inicialmente com a forma de surto-remissão (WHO, 2013). Houve, portanto, uma semelhança com a literatura mundial onde a maioria da casuística é composta por mulheres, brancas, na faixa etária de 20 a 40 anos. Sendo a forma clínica em surto-remissão a mais frequente (LEWEIS, 2002).

Quanto aos estudos de incidência de EM no Brasil, nenhum foi encontrado. Em nosso estudo observamos um coeficiente de incidência de 0,7/100.000 habitantes tomando por base o ano de 2012. Apresentando uma taxa menor do que a incidência mundial que é de 2,5/100.000 habitantes e nas Américas que é de 1,5/100.000 habitantes e encontrando-se entre as taxas de incidência por faixa de distribuição de renda entre os países de renda média baixa, 1,1/100.000 habitantes e de renda baixa, 0,1/100.000 habitantes (WHO, 2008).

7 CONCLUSÃO

Concluimos com esse estudo que a taxa bruta de prevalência de esclerose múltipla na cidade de Volta Redonda foi de 15,3/100.000 habitantes e sua taxa de incidência foi de 0,38/100.000 habitantes no ano de 2012. Quando aplicado o método de captura-recaptura para a avaliação da prevalência a taxa encontrada foi de 30,7/100.000 habitantes. Dos pacientes encontrados a maioria foi de mulheres, brancas e com a forma surto-remissão.

Este estudo vem complementar os estudos epidemiológicos sobre EM que têm sido realizados em todo o mundo para estimar a magnitude e o peso desta doença. O conhecimento da real prevalência e incidência da EM continua sendo uma importante tarefa para os neurologistas, visto ser uma doença que atinge principalmente adultos jovens e por seu potencial fator incapacitante. Além disso, demanda tratamentos de alto custo, onde cada vez mais, novas drogas estão sendo testadas e aprovadas para utilização. Portanto é uma enfermidade que tem um grande impacto tanto econômico quanto social para o indivíduo e a localidade a qual ele pertence.

Faz-se necessário que se conheça quantos pacientes são portadores de esclerose múltipla em uma determinada localidade, município, estado e país para que sejam gerados recursos públicos incluindo métodos de investigação e disponibilidade de medicamentos.

Pela primeira vez no Brasil é realizado um estudo de prevalência de EM com o método de captura-recaptura e de incidência.

Futuros estudos epidemiológicos de prevalência e incidência, utilizando-se o método de captura-recaptura devem ser realizados em mais cidades de todo país e abrangendo todas as regiões brasileiras podendo assim permitir um melhor entendimento da prevalência de EM e o esclarecimento do perfil desta enfermidade no Brasil.

REFERÊNCIAS

ABAD, P.; PERZ, M.; CASTRO, E.; et al. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. **Neurologia**, [S.l.], v. 25: p. 309-313, 2010.

ACHCAR, J.A.; RUFFINO-NETO, A. Estudo da prevalência da tuberculose: uso de métodos bayesianos. **Rev Bras Epidemiol.**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 380-7, 2003.

ALLISON, R.S. Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other etiological factors. **Brain**, [S.l.], v. 53, p. 391-430, 1931.

ALVARENGA, R.P. **Neurologia clínica: um método de ensino integrado**. Rio de Janeiro: Universidade do Rio de Janeiro, 1997. p. 290-2.

ALVARENGA, R.M.P.; SANTOS, C.M.M.; VASCONCELOS, C.C.F.; et al. Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro. **Rev Neurol.**, [S.l.], v. 156, p. 159-60, 2000.

APOLINÁRIO, M.R. **História: O Reino Franco**. Editora Moderna; 4ª Edição, 2014. p. 24-26.

ARAÚJO, P.M. Disponível em: <http://www.historia-do-brasil-os-povos-no-brasil-miscigenacao>. Acesso em: 7 jan. 2013.

AUSTREGÉSILO, A.; PERNAMBUCO, J. A frequência da Esclerose em Placas no Brasil. Separata de Neurobiologia, Tomo II. Recife, jun. 1939.

BEJARANO, B.; BIANCO, M.; GONZALEZ-MORON, D.; SEPULCRE, J.; GOÑI, J.; ARCOCHA, J.; et al. Computational classifiers for predicting the short-term course of multiple sclerosis. **BMC Neurol.**, [S.l.], v. 7, n. 11, p. 67, 2011.

BLANXART, M.F.; OLMOS, J.G.; SERRANO, M.L.H.; CEBOLLERO, M.P. Estimación de la prevalencia a partir de los métodos de captura-recaptura. **Psicothema.**, [S.l.], v. 12, n. supl. 2, p. 231-5, 2000.

BORGIO, E. P.; RENNA JUNIOR, N.; TAVARES, L. M.; ALVES, L.; TAVARES, H. M.; PAPAIS-ALVARENGA, R. M.; ALVARENGA, H. Prevalence of Multiple Sclerosis in Vassouras - RJ, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 2, n. supl. 2, p. 90, 2004.

CALLEGARO, D.; DE LOLIO, C.A.; RADVANY, J.; TILBERY, C. P.; MENDONÇA, R.A.; MELO, A.C. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. **Neuroepidemiology**, [S.l.], v. 11, p. 11-4, 1992.

CALLEGARO, D.; GOLDBAUM, M.; MORAIS, L.; et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol Scand**, [S.l.], v. 104, p. 208-13, 2001.

CHARCOT, J.M. **De la Sclérose en Plaques Disséminées - Anatomie Patologique**. In: Bourneville (Ed). Oeuvres complètes de J. M. Charcot - Maladies du Système Nerveux. Paris: Louis Battaille, 1892.

CHUN, J.; HARTUNG, H.P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.*, [S.l.], v. 33, n. 2, p. 91-101, 2010.

COELI, C.M.; VERAS, R.P.; COUTINHO, E.S.F. Metodologia de captura-recaptura: uma opção para a vigilância das doenças não transmissíveis na população idosa. **Cad Saúde Pública**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 1071-82, 2000.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple Sclerosis. **Lancet**, [S.l.], v. 372, n. 9648, p. 1502-17, oct. 2008.

CORONA, T.; ROMÁN, G.C. Multiple Sclerosis in Latin America. **Neuroepidemiology**, [S.l.], v. 26, p. 1-3, 2006.

CRISTIANO, E.; PATRUCCO, R.; GARCEA, O.; et al. Prevalence of multiple sclerosis in Argentina, using the capture-recapture method. **Neurology**, [S.l.], v. 52, p. 438, 1999.

CRISTIANO, E.; PATRUCCO, L.; ROJAS, J.A. Systematic review of the Epidemiology of Multiple Sclerosis in South American **European Journal of Neurology**, [S.l.], v. 15, n. 12, p. 1273-78, 2008.

CRISTIANO, E.; ROJAS, J.; ROMANO, M.; FRIDER, N.; MACHNICKI, G.; GIUNTA, D.H.; et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Mult Scler.**, [S.l.], v. 19, n. 7, p. 844-54, 2013.

DATASUS. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/lista_Es_Municipios. Acesso em: 10 jan. 2015.

DAUMER, M.; NEUHAIS, A.; HERBERT, J.; EBERS, G. Prognosis of the individual course 42. of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. **J Neurol Sci.**, v. 287, n. Suppl 1, p. S50-5, 2009.

DE LA MAZA, F.M.; ARRAMBIDE, G.G. Prevalencia de sclerose múltiple en el Municipio de San Pedro Garza Garcia, Nuevo León. **Avances**, [S.l.], v. 3, p. 7-10, 2006.

DE SÁ, J.C.C. Captura-recaptura como método epidemiológico a aplicar à esclerose múltipla. **Faculdade de Medicina de Lisboa**, 2014.

DIAS, E.; MELGES, L. D. M. Multiple Sclerosis: A prevalence study in the São Paulo Midwestern state. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 64, n. supl.1, p. 132, 2006.

DÍAZ, V.; BARAHOANA, J.; ANTINAO, J.; QUEZADA, R.; DELGADO, I.; SILVA, C.; GUILOFF, R.J. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. **Acta Neurol Scand**, [S.l.], v. 125, p. 71-5, 2012.

DONNAN, P.T.; PARRATT, J.D.E.; WILSON, S.V.; FORBES, R.B.; O'RIORDAN, J.I.; SWINGLER, R.J. Multiple Sclerosis in Tayside, Scotland: detection of clusters using a spatial scan statistic. **Mult Scler**, [S.l.], v. 11, p. 403-8, 2005.

DRAPER, D. Assessment and propagation of a model uncertainty. **J R Stat Soc**, [S.l.], v. 57, p. 78-9, 1995.

DUNN, J.; ANDREOLI, S.B. Método de captura e recaptura: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. **Rev Saúde Pública**, [S.l.], v. 28, n.6, p. 449-53, 1994.

KOCH-HENRIKSEN, N.; SORENSEN, P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **Lancet Neurol**, [S.l.], v. 9, n. 5, p. 520-32, 2010.

EBERS, G.C.; HEIGENHAUSER, L.; DAUMER, M.; LEDERER, C.; NOSEWORTHY, J.H. Disability as an outcome in MS clinical trials. **Neurology**, [S.l.], v. 71, p. 624-31, 2008.

FERREIRA, M.L.B.; MACHADO, M.I.M.; VILELA, M.L.; GUEDES, M.J.; ATAÍDE Jr., L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.G. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de Referência de do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 62, p. 1027-32, 2004.

FINKELSZTEJN, A.; LOPES J.S.; NOAL, J.; FINKELSZTEJN, J.M. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 72, 2014.

FRAGOSO, Y.D.; BROOKS, J.B.B. The prevalence of Multiple Sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, 70:7, Jul 2012.

FRAGOSO, Y.D.; PERS, M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the city of Santos, SP. **Rev Bras Epidemiol.**, [S.l.], v. 10, p. 479-82, 2007.

FROHMAN, E.; RACKE, M.; RAINE, C. Multiple Sclerosis - The Plaque and the pathogenesis. **N Engl J Med.**, [S.l.], v. 354, p. 942-55, 2006.

GAMA, P.D.; TRIGO, L.X.; ANDRADE, C.R.R.; SALA, C.R. Epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Sorocaba, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 62, n. supl. 1, v. 13, 2004.

GRZESIUK, A.K.; SIQUEIRA, H.F.; DA SILVA, N.M.; et al. Prevalência de esclerose múltipla na cidade de Cuiabá - 2007. **O Dendrito**, [S.l.], v. 3, p. 35-7, 2008.

HOOKE, E.B.; REGAL, R.R. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. **Epidemiologic Reviews**, [S.l.], v. 17, p. 243-64, 1995.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico de 2010**. Resultados do Universo. 2012. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 25 jan. 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE Cidades**. 2010. Disponível em: <http://ibge-cidades.gov.br>. Acesso em: 15 jan. 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD**. 2014. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 25 jan. 2013.

INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR DISEASE MONITORING AND FORECASTING. Capture-recapture and multiple record systems estimation. 2. Applications in human diseases. **Am J Epidemiol.**, [S.l.], v. 142, p. 1059-68, 1999.

KETZOIAN, C.; OEHNINGER, C.; ALCANTARA, J.; et al. Estudio de la prevalência de la esclerosis múltiple em Uruguay. **Acta Neurol Coloma**, [S.I.], v. 15, n. 6, 1999.

KIRA, J.I. Multiple Sclerosis in Japanese Population, **Lancet Neurology**, [S.I.], v. 2, p. 117-27; 2003.

KREMENCHUTZKY, M., COTTRELL, D.; et al. The Natural history of Multiple Sclerosis: a geografiphically base study. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. **Brain**, [S.I.], v. 122, p. 1941-9, 1999.

KURTZKE, J. Epidemiologic contribution to Multiple Sclerosis. **Neurology**, [S.I.], v. 7, n. 2, p. 61-79, jul. 1980.

KURTZKE, J.; et al. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. **Neuroepidemiology**, [S.I.], v. 31, n. 1-9; 2008.

LACATIVA, C.M.S.; NAYLOR, R.; et al. Multiple Sclerosis in the city of Rio de Janeiro. LACTRIMS 2012. Abstracts of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil: November 2012. **Mult Scler**, [S.I.], v. 18, n. S5, p. 1850, 2012.

LANA-PEIXOTO, M.A.; FROTA, E.R.; CAMPOS, G.B.; MONTEIRO, L.P. Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. The Prevalence of Multiple Sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, [S.I.], v. 70, n. 2, p. 102-7, feb. 2012.

LASKA, E.M. The use of capture-recapture methods in public health. **Bulletin of the World Health Organization**, [S.I.], v. 11, p. 845, nov. 2002.

LEWEIS, R.M. **Merrit Tratado de neurologia**. 10^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

LOPES, L.; KAIMEN-MACIEL, D. R.; LAVADO, E. L.; MEDEIROS, M.; ROCHA, F. H. B.; PRADO, G. A. R., OBA, L. Perfil epidemiológico dos pacientes com esclerose múltipla atendidos no Hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina: análise de 178 casos. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, n. supl. 1, p. 19-20, 2005.

LOWIS, G.W. Ethnic factors in multiple sclerosis: a review and critique of the epidemiological literature. **Intern J Epid.**, [S.I.], v. 17, p. 14-20, 1988.

LUBLIN, F.D.; et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. **Neurology**, [S.I.], v. 46, p. 907-11; 1996.

MACHADO, S.; et al. **Manual de Recomendações da ABN em Esclerose Múltipla**, 2012.

MCCARTY, D.J.; et al. Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. **Int J Epidemiol.**, [S.I.], v. 22, p. 559-65, 1993.

MEDRONHO, R.A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 26-30.

MELCON, M.; GOLD, L.; CARRA, A.; et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. **Mult Scler**, [S.I.], v. 14, p. 656-62, 2008.

MELCON, M.O.; MELCON, C.M.; BARTOLONI, L.; CRISTIANO, E.; DURAN, J.C.; et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and Caribbean. **Mult Scler**, [S.I.], v. 19, p. 145-52, apr. 2012.

MILLER, D.H.; LEARY, S.M. Primary progressive multiple sclerosis. **Lancet Neurol.**, [S.I.], v. 6, p. 903-12, 2007.

MILO, R.; KAHANA, E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. **Autoimmunity Reviews**, [S.I.], v. 9, p. A387-94, 2010.

MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. **Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo**. 2013. Disponível em: www.msfi.org. Acessado em 05 abr. 2014.

NOSEWORTHY, J.; LUCCHINETTI, C.; RODRÍGUEZ, M.; WEINSHENKER, B. Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.**, [S.I.], v. 343, p. 938-52, 2000.

ORTON, H.; RICKARD, R.; GABELLA, B. Capture-recapture estimation using statistical software. **Epidemiology**, [S.I.], v. 10: p. 563-4, 1999.

PEREIRA, A.B.C.N.G.; COSTA, F.F.C.; et al. Epidemiological Study on Multiple Sclerosis and Neuromyelittis Optica in Sul Fluminense Region in Rio de Janeiro State - Brazil. LACTRIMS 2012. Abstracts of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil. **Mult Scler.**, [S.I.], v. 18, n. S5, p. 1837, 2012.

- PERUCHI, M. M.; LIN, K.; ECKELI, A. L.; DACH, F.; et al. Clinical and Demographic Characteristics of Multiple Sclerosis in Florianópolis, SC, Brazil. **Abstracts XXI Brazilian Congress of Neurology**, [S.l.], p. 171, 2004.
- PICKIN, M.; COOPER, C.L.; CHATER, T. The multiple sclerosis risk sharing scheme 7. Monitoring study: early results and lessons for the future. **BMC Neurol.**, [S.l.], v. 9, n. 1, 2009.
- POLMAN, C.H.; et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to McDonald Criteria. **Ann Neurol.**, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.
- PORTACCIO, E. Evidence-based assessment of potential use of Fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis. **Core Evid.**, [S.l.], v. 6, p. 13-21, 2011.
- PORTELA, L.B.B.B.; ANDRADE, T.V.F.; BORRALHO, W.M.; XIMENES, W.N.; DIAS-TOSTA, E. Epidemiologic study of the multiple sclerosis in the Distrito Federal, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, [S.l.], v. 62, n. supl. 2, p. 170, 2004.
- POSER, CM. The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. **Ann Neurol.**, [S.l.], v. 36, n. Suppl 2, p. S231-43, dez. 1994.
- RIBEIRO, S.B.F.; MAIA, D.F.; RIBEIRO, J.B.; et al. Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Multiple Sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 69, n. 2-A, p. 184-7, 2011.
- RIVERA-OLMOS, M.; AVILA, M.C. Esclerose Múltipla em Latinoamérica. Son los criterios de McDonald realmente aplicables? **Revista Mexicana de Neurociencias**, 2007.
- ROCHA, F.C.; HERRERA, L.C.; MORALES, R.R. Multiple Sclerosis in Botucatu, Brazil; a population study. **Mult Scler**, [S.l.], v. 8, p. S41, 2002.
- ROMAN, G.C.; CASTELLANO-MATEUS, P. Multiple sclerosis. In: FEIFIN, V.L.; BENNETT, D.A. (eds). **Handbook of Clinical Neuroepidemiology**. New York: Nova Science Publishers, 2007. p. 557-72.
- ROSATI, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. **Neurol Sci.**, [S.l.], v. 22, p. 117-39, 2001.

SAKAMOTO, Y.; ISHIGURO, M.; KITIGAWA, G. **Akaike Information Criterion Statistics**. Tokyo: KTK Scientific, 1986.

SANCHEZ, J.L.; AGUIRRE, C.; ARCOS-BURGOS, O.M.; et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple em Colombia. **Rev Neurologia**, [S.I.], v. 31, p. 1101-3, 2000.

SANT'ANNA-NETO, J.L. Decálogo da climatologia do Sudeste Brasileiro. *Rev Bras Climatologia*, 2005.

SCALFARI, A.; NEUHAUS, A.; DEGENHARDT, A.; RICE, G.P.; MURARO, P.A.; DAUMER, M.; et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. **Brain**, [S.I.], v. 133, n. Pt7, p. 1914-29, 2010.

SCHWARZ, G.; SCHWARZ, G. Estimating the dimension of a model. **Ann Stat**, [S.L.], v. 6, p. 461-4, 1978.

SOSPEDRA, M.; MARTIN, R. Immunology of Multiple Sclerosis. **Annu Rev Immunol**, [S.I.], v. 23, p. 683-7, 2005.

SUDMAN, S.; et al. Sampling rare and elusive populations. **Science**, [S.I.], v. 240, p. 991-6, 1988.

TAKEUCHI, Y.; GUEVARA, J.G. Prevalência de las enfermedades neurológicas en el Valle Del Cauca. **Colômbia Médica**, [S.I.], v. 30, p. 74-81, 1999.

VIZCARRA-ESCOBAR, D.; KAWANO CASTILLO, J.; CASTAÑEDA, B.C.; et al. Prevalencia de esclerosis múltiple em Lima, Perú. *Rer Med Hered*, [S.I.], v. 2, p. 146-50, 2009.

WADE, B.J. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an update prevalence scale. **Mult Scler Int.**, [S.I.], v. 12, p. 78, 2014.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO PROTOCOL. **Epidemiologic studies of neurologic disorders**. 1998.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Atlas - Multiple sclerosis resources in the world**, 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Atlas - Multiple sclerosis resources in the world**, 2013.

WITTES, J.; et al. Capture-recapture methods for assessing the completeness of care ascertainment when using multiple information sources. **J Chron Dis.**, [S.l.], v. 27, p. 25-36, 1974.

APÊNDICE A - *Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South America: a descriptive, multicenter, cross-sectional study*
(Artigo aceito para publicação na revista PLOS ONE)

RESEARCH ARTICLE

Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study

Regina Maria Papais-Alvarenga^{1,2,3*}, Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^{1,2,3}, Adriana Carra⁴, Ibis Soto de Castillo⁵, Sara Florentin⁶, Fernando Hamuy Diaz de Bedoya⁷, Raul Mandler⁸, Luiza Campanella de Siervi¹, Maria Lúcia Vellutini Pimentel⁹, Marina Papais Alvarenga^{1,2,10}, Marcos Papais Alvarenga^{1,2,3}, Anderson Kuntz Grzesiuk¹¹, Ana Beatriz Calmon Gama Pereira¹², Antonio Pereira Gomes Neto¹³, Carolina Velasquez⁶, Carlos Soubllette¹⁴, Cynthia Veronica Fleitas⁶, Denise Sisteroli Diniz¹⁵, Elizabeth Armas¹⁴, Elizabeth Batista^{1,2}, Freda Hernandez⁵, Fernanda Ferreira Chaves da Costa Pereira^{1,16}, Heloise Helena Siqueira^{1,17}, Hideraldo Cabeça¹⁸, Jose Sanchez⁶, Joseph Bruno Bidin Brooks¹⁹, Marcus Vinicius Gonçalves²⁰, Maria Cristina Del Negro Barroso^{1,10}, Maria Elena Ravelo²¹, Maria Carlota Castillo⁵, Maria Lúcia Brito Ferreira²², Maria Sheila Guimarães Rocha²³, Monica Koncke Fiuza Parolin²⁴, Omaira Molina⁵, Patricia Beatriz Christino Marinho^{1,10}, Paulo Pereira Christo¹³, Renata Brant de Souza¹³, Silvio Pessanha Neto¹, Solange Maria das Graças Camargo², Suzana Costa Machado²⁵, Vanderson Carvalho Neri¹, Yara Dadalti Fragoso^{1,19}, Helcio Alvarenga¹, Luiz Claudio Santos Thuler^{1,26}



CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Carra A, Castillo ISd, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. (2015) Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 10(7): e0127757. doi:10.1371/journal.pone.0127757

Editor: Markus Reindl, Medical University of Innsbruck, AUSTRIA

Received: September 27, 2014

Accepted: April 20, 2015

Published: July 29, 2015

Copyright: © 2015 Papais-Alvarenga et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Relevant data are within Supporting Information files. The authors confirm that there is no identifying participant information in this file.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: Regina Maria Papais Alvarenga e Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos are the owners of the medical clinic Neuroimmunology (RJ) and Fernanda Costa Pereira

1 Department of Neurology, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **2** Department of Neurology, Hospital Federal da Lagoa, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brazil, **3** Clínica de Neuroimunologia, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Department of Neurology, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina, **5** Department of Neurology, Hospital Clínico de Maracaibo, Maracaibo, Venezuela, **6** Department of Neurology, Instituto de Prevision Social, Asunción, Paraguay, **7** Department of Neurology, Universidad Unida, Asunción, Paraguay, **8** Department of Neurology, John Hopkins, Washington, District of Columbia, United States of America, **9** Department of Neurology, Santa Casa da Misericórdia, Rio de Janeiro, Brazil, **10** Department of Neurology, Rede Sarah de Reabilitação, Rio de Janeiro, Brazil, **11** Department of Neurology, Centro de Reabilitação Integral Dom Aquino Corrêa, Mato Grosso, Brazil, **12** Department of Neurology, Universidade Severino Sombra, Vassouras, Rio de Janeiro, Brazil, **13** Department of Neurology, Santa Casa da Misericórdia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **14** Department of Neurology, Hospital Universitário, Caracas, Venezuela, **15** Department of Neurology, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiania, Brazil, **16** Neuroclinica, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil, **17** Department of Neurology, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brazil, **18** Department of Neurology, Hospital Ofir Loiola, Pará, Brazil, **19** Department of Neurology, Centro de Referência em Esclerose Múltipla do Litoral Paulista, São Paulo, Brazil, **20** Department of Neurology, Joinville, Santa Catarina, Brazil, **21** Department of Neurology, Hospital JM de los Rios, Caracas, Venezuela, **22** Department of Neurology, Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil, **23** Department of Neurology, Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brazil, **24** Clínica neurológica, Paraná, Brazil, **25** Department of Neurology, Imperial Hospital de Caridade, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, **26** Clinical Research Division Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

* regina_alvarenga@hotmail.com

Abstract

The idiopathic inflammatory demyelinating disease (IIDD) spectrum has been investigated among different populations, and the results have indicated a low relative frequency of

is owner of NeuroClinica (Volta Redonda, RJ). This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

neuromyelitis optica (NMO) among multiple sclerosis (MS) cases in whites (1.2%-1.5%), increasing in Mestizos (8%) and Africans (15.4%-27.5%) living in areas of low MS prevalence. South America (SA) was colonized by Europeans from the Iberian Peninsula, and their miscegenation with natives and Africans slaves resulted in significant racial mixing. The current study analyzed the IIDD spectrum in SA after accounting for the ethnic heterogeneity of its population. A cross-sectional multicenter study was performed. Only individuals followed in 2011 with a confirmed diagnosis of IIDD using new diagnostic criteria were considered eligible. Patients' demographic, clinical and laboratory data were collected. In all, 1,917 individuals from 22 MS centers were included (73.7% female, 63.0% white, 28.0% African, 7.0% Mestizo, and 0.2% Asian). The main disease categories and their associated frequencies were MS (76.9%), NMO (11.8%), other NMO syndromes (6.5%), CIS (3.5%), ADEM (1.0%), and acute encephalopathy (0.4%). Females predominated in all main categories. The white ethnicity also predominated, except in NMO. Except in ADEM, the disease onset occurred between 20 and 39 years old, early onset in 8.2% of all cases, and late onset occurred in 8.9%. The long-term morbidity after a mean disease time of 9.28 ± 7.7 years was characterized by mild disability in all categories except in NMO, which was scored as moderate. Disease time among those with MS was positively correlated with the expanded disability status scale (EDSS) score ($r=0.374$; $p<0.001$). This correlation was not observed in people with NMO or those with other NMO spectrum disorders (NMOSDs). Among patients with NMO, 83.2% showed a relapsing-remitting course, and 16.8% showed a monophasic course. The NMO-IgG antibody tested using indirect immunofluorescence (IIF) with a composite substrate of mouse tissues in 200 NMOSD cases was positive in people with NMO (95/162; 58.6%), longitudinally extensive transverse myelitis (10/30; 33.3%) and bilateral or recurrent optic neuritis (8/8; 100%). No association of NMO-IgG antibody positivity was found with gender, age at onset, ethnicity, early or late onset forms, disease course, or long-term severe disability. The relative frequency of NMO among relapsing-remitting MS (RRMS) + NMO cases in SA was 14.0%. Despite the high degree of miscegenation found in SA, MS affects three quarters of all patients with IIDD, mainly white young women who share similar clinical characteristics to those in Western populations in the northern hemisphere, with the exception of ethnicity; approximately one-third of all cases occur among non-white individuals. At the last assessment, the majority of RRMS patients showed mild disability, and the risk for secondary progression was significantly superior among those of African ethnicity. NMO comprises 11.8% of all IIDD cases in SA, affecting mostly young African-Brazilian women, evolving with a recurrent course and causing moderate or severe disability in both ethnic groups. The South-North gradient with increasing NMO and non-white individuals from Argentina, Paraguay, Brazil and Venezuela confirmed previous studies showing a higher frequency of NMO among non-white populations.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) has been considered a rare disease in South America (SA). The environmental and genetic factors of its extensive tropical territory and significant racial heterogeneity might protect SA against the disease. Moreover, the lack of scientific publications regarding MS in SA prior to the 1990s led to the misconception that a low prevalence of MS

(<5/100,000) existed throughout the region compared with the distribution of MS worldwide [1]. Thus, all of the information regarding the natural history of MS was based on studies of white people in the northern hemisphere, where the prevalence of MS is high [2,3]. Over the past 20 years, the knowledge regarding the prevalence, clinical course, and risk factors associated with the development of MS in SA has widely expanded [4]. The major factors that promoted this scientific growth were the incorporation of magnetic resonance imaging (MRI) as a tool to diagnose idiopathic inflammatory demyelinating diseases (IIDDs), the availability of the Internet (which has connected health science professionals and investigators across the world), and the Food and Drug Administration (FDA) approval of immunomodulatory drugs (expensive medications that began to be distributed free of charge by public health systems through MS treatment reference centers organized across various SA countries) [5].

A major development over the past two decades was the recognition of neuromyelitis optica (NMO; i.e., Devic's syndrome) as a special form of neuro inflammatory disorder of the central nervous system (CNS). NMO has unique clinical, imaging, laboratory, and pathologic characteristics as well as a pathogenic mechanism that distinguishes it from MS. Mandler *et al.* [6] demonstrated normal cranial MRI scans, the absence of IgG oligoclonal bands (OCBs), and (most importantly) a characteristic and distinct neuropathology in a seminal study of eight women of different ethnicities (four whites, three Latinas, and one African) in New Mexico, USA. These women presented with severe and selective involvement of the optic nerve and spinal cord with a poor prognosis. No lesions were observed in the brain MRI scans, whereas the spinal cord MRI scans demonstrated long, cavitated, and enhanced lesions of more than three segments. Characteristic thick blood vessels with perivascular necrosis were found in the CNS, with long necrotic lesions in the spinal cord. These findings led to the hypothesis that this autoimmune disease was mediated by a soluble antibody. Those features were identified, confirmed, and expanded; moreover, they were included in the NMO diagnostic criteria to distinguish it from MS [7].

The identification of an autoantibody, NMO-IgG, with high specificity for NMO that was also present in partial NMO syndromes represented a milestone in the study of IIDD. In the original study applied indirect immunofluorescence (IIF) with a composite substrate of mouse tissues and observed a high frequency of antibody positivity in patients with NMO; less antibody positivity was observed in patients with partial syndromes with a high risk of conversion to NMO: longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) and bilateral or recurrent optic neuritis (BRON). The antibody was also found in patients with optic spinal multiple sclerosis (OS-MS) Asian type and in rare cases of MS; it was not detected in other neurological diseases. This antibody was the first biological marker found in patients with IIDD [8]. Later, NMO-IgG was shown to bind selectively to the aquaporin 4 (AQP4) water channel, a transmembrane protein located in the astrocytic foot processes at the blood-brain barrier [9]. Brain MRI scans of NMO-IgG-positive individuals with NMO demonstrated lesions in the brainstem periaqueductal area, diencephalon, and periventricular areas that are characterized by high AQP4 expression [10]. Thus, the presence of neurological signs outside of the optic nerve and spinal cord, particularly those in the brainstem and brain, was verified. Positivity to the anti-AQP4 IgG antibody was included among the laboratory criteria for NMO in 2006 [11]. The term "NMO spectrum disorders" (NMOSDs) was coined to encompass NMO and other CNS inflammatory diseases in which the NMO-IgG antibody was identified. The clinical and laboratory features of NMOSD differ from those found in MS [12].

The distribution of IIDD according to the new NMO and MS criteria has been investigated with regard to different populations. The results indicated the following relative frequencies of NMO cases among patients with MS: 1.2% in Australia [13], 1.5% in Italy [14], 8% in Mexico [15], 15.2% in southeastern Brazil [16], and 27% in Central America [17]. The highest

frequency of cases featuring the selective involvement of the optic nerve and spinal cord s found in Japan, where 33% of patients with MS have Asian-type OSMS [18]. The analysis of these studies suggests that many people have NMO in non-white populations who live in geographic areas with low rates of MS.

SA was colonized by Europeans from the Iberian Peninsula (Spain and Portugal), and their miscegenation with natives and African slaves resulted in significant racial heterogeneity. More than 50% of Brazil is of African descent [19]. In the SA countries along the Pacific Coast, the admixture of whites and natives gave rise to the so-called Mestizos. This study analyzed the IIDD spectrum in SA after accounting for the ethnic heterogeneity of its population.

Material and Methods

This descriptive, multicenter, and cross-sectional study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Gaffrée e Guinle at the Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (number # 243.375, April 9, 2013)

We collected data from 21 SA MS centers, and all of the data were handled anonymously (no individual could be identified). Individual information was stored and treated in accordance with ethical regulations (S1 File). This study design did not require informed patient consent. We included data from individuals with IIDD who were followed regularly from January to December 2011. Coordinators (LCST, RMPA) invited neurologists from reference centers for the treatment of demyelinating diseases in SA to participate in the study in July 2012.

Inclusion of patients

Only individuals followed at the participating centers in 2011 (either old or new cases) with a confirmed diagnosis of IIDD based on the current criteria were considered eligible. The tests required for an IIDD diagnosis included the following: brain and spinal cord MRI, cerebrospinal fluid (CSF) analysis including measurement of the IgG index or OCB analysis and NMO-IgG antibody testing [20].

IIDD phenotypes

Patients with IIDD were classified and analyzed with regard to the following six major categories and their subcategories.

[1] Acute IIDD with encephalopathy: [1.1] pseudotumoral-acute and monophasic forms of IIDD with extensive focal lesions based on brain MRI (unrelated to MS or NMO); [1.2] Marburg-acute and monophasic forms of IIDD associated with extensive multifocal lesions based on brain MRI; [1.3] Balo's concentric sclerosis-acute monophasic or relapsing IIDD associated with extensive concentric brain lesions based on MRI [20]

[2] ADEM: [2.1] monophasic-acute episode possibly preceded by infection or vaccination characterized by multifocal cerebral manifestations accompanied by a change in consciousness and or mental confusion associated with acute inflammatory lesions based on MRI, diffuse and symmetrical; [2.2] recurrence of typical symptoms of ADEM after 3 months of the initial episode without new lesions based on MRI [20]

[3] Clinically isolated syndrome (CIS): suggestive of an MS diagnosis not meeting the following radiological criteria for MS: [3.1] monofocal (unilateral optic neuritis, internuclear ophthalmoplegia, or other brainstem isolated syndromes, partial myelopathy) or [3.2] multifocal CIS [21]

[4] MS and its clinical course patterns: [4.1] relapsing remitting (RR) at onset and [4.2] primary progression (PP), fulfilling the McDonald criteria revision [22]

[5] NMO: [5.1] monophasic or [5.2] recurrent, with selective (but not exclusive) focal involvement of the optic nerve and spinal cord; diagnosis requires ON plus TM and two of the following three laboratorial criteria: normal brain MRI or no suggestion of MS, extensive spinal cord MRI lesion (≥ 3 vertebral segments), and positive NMO-IgG antibody [11]

[6] Other NMO syndromes: [6.1] *limited NMO syndromes* [12] including [6.1.1] monophasic transverse myelitis with LETM (≥ 3 vertebral segment spinal cord lesion observed on MRI scan); [6.1.2] recurrent LETM [6.1.3]; LETM associated with brain lesions typical of NMO (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, or brainstem); [6.1.4] ON associated with brain lesions typical of NMO (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, or brainstem); [6.1.5] BRON; [6.2] *Asian OS-MS* [18], recurrent ON and TM not meeting NMO criteria (2006) [11]

Exclusion criteria

Patients still under investigation, those not meeting the criteria for diagnosis, those who attended the neurology service solely to obtain a second opinion, and those who lived in cities outside the location of the treatment center were excluded. Registries without a specific diagnosis were also excluded from the analysis.

Data collection

The information collected included the following: identification (name of participating neurologists, type of unit, town, and country); patient demographic and clinical data (name, initials, birth date, town/country of residence, year and age at onset of IIDD [early onset, i.e., pediatric MS: < 18 years; late onset: ≥ 50 years], gender, ethnicity/skin color [white and non-white, i.e., Mestizo (mixed white and American Indian ancestry) African (including mixed white and black ancestry) Asian (including mixed white and Asian ancestry)]), and score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [23]. The disability classification according to the EDSS is 0–2.5 = mild, 3.0–5.5 = moderate, and ≥ 6 = severe. The multiple sclerosis severity score (MSSS) recorded at the last assessment was only applied in patients with MS. The MSSS is an index that adjusts the EDSS score based on the time of the disease (1–30 years). The MSSS varies from 0.01 to 9.99. [24] The severity of disease according to the MSSS was classified into four categories: benign < 0.45 , mild-moderate = 0.46–5.00, advanced-accelerated = 5.00–8.23, and aggressive-malignant > 8.24 [25]. Information was collected using the laboratory method applied to detect the NMO-IgG antibody and seropositivity data for each IIDD subcategory.

Statistical analyses

The data were forwarded through the Internet and entered in an ad hoc Excel spreadsheet; analyses were performed using the Statistical Package for Social Science (SPSS), version 14. Characteristics were compared between categories and subcategories of IIDD using χ^2 (or Fisher's exact) tests for categorical data and two-sample *t*-tests for continuous data. When categorical variables were compared with continuous variables the Mann-Whitney U test was applied. Regression logistic models were applied to analyze association and risk. Geoprocessing resources were used to geographically visualize the information produced.

Results

After 35 registries from patients without specific diagnoses were excluded, the data from 1,917 individuals with IIDD followed during 2011 across 22 reference centers for MS treatment, distributed across 17 cities in SA were analyzed. The reference centers that provided these data

Table 1. The IIDD spectrum in SA: The frequency of all categories and subcategories. IIDD = inflammatory idiopathic demyelinating disease; ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; CIS = clinical isolated syndrome; MS = multiple sclerosis; RRMS = relapsing remitting at onset; PPMS = primary progressive; NMO = neuromyelitis optica; NMOSDs = NMO spectrum disorders; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis.

Major diagnostic category	Diagnostic subcategory	N	% (95% CIs)
Acute IIDD with encephalopathy N = 7 (0.37%; 95% CIs = 0.34–0.39)	Pseudotumor	4	0.21 (0.19–0.21)
	Monophasic Balo’s concentric sclerosis	3	0.16 (0.14–0.17)
Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) N = 19 (0.99%; 95% CIs = 0.99–0.99)	ADEM Monophasic	14	0.73 (0.71–0.75)
	ADEM Polyphasic	5	0.26 (0.24–0.28)
CIS N = 67 (3.5%; 95% CIs = 3.3–3.7)	CIS Optic Neuritis (ON)	33	1.7 (1.6–1.9)
	CIS Brainstem (BS)	6	0.31 (0.29–0.33)
	CIS Transverse Myelitis	18	0.94 (0.93–0.95)
	CIS multifocal	10	0.52 (0.50–0.54)
Multiple sclerosis (MS) N = 1,474 (76.9%; 95% CIs = 75.0–78.7)	RRMS	1,384	72.2 (70.2–74.2)
	PPMS	90	4.7 (4.5–4.9)
Neuromyelitis optica (NMO) N = 226 (11.8%; 95% CIs = 10.4–13.3)	NMO Monophasic	38	2.0 (1.8–2.2)
	NMO Recurrent	188	9.8 (9.7–9.9)
Other NMOSDs N = 226 (11.8%; 95% CIs = 10.4–13.3)	LETM monophasic	25	1.3 (1.2–1.5)
	LETM recurrent	39	2.0 (1.9–2.2)
	LETM + BS	6	0.31 (2.9–3.3)
	Bilateral recurrent ON (BRON)	15	0.78 (0.76–0.80)
	ON + BS	1	0.05 (0.04–0.06)
	Optic spinal Asian type MS (OS-MS)	38	2.0 (1.8–2.2)
Total		1,917	100

doi:10.1371/journal.pone.0127757.t001

were located in four Spanish-speaking cities in SA and thirteen cities located across five Brazilian regions.

The IIDD spectrum in SA

Based on the current diagnostic criteria, the following major categories and their frequencies were recorded with regard to the 1,917 patients with IIDD: MS (76.9%; 95% CIs = 75.0–78.7%), NMO (11.8%; 95% CIs = 10.4–13.3), other NMOSDs (6.5%; 95% CIs = 5.5–7.7), CIS (3.5%; 95% CIs = 3.3–3.7), ADEM (0.99%; 95% CIs = 0.99–0.99), and acute IIDD with encephalopathy (0.37; 95% CIs = 0.34–0.39).

The frequency of all CNS IIDDs is described in [Table 1](#).

The demographic data and the clinical evolution of the patients with IIDD are analyzed in [Table 2](#).

Females predominated all six major categories, ranging from 58.0% of the ADEM group to 84.5% of the NMO group. Whites also predominated the six categories, except for the NMO group in which 53.1% of the affected individuals were non-white. Only four cases of IIDD (two cases of MS, one case of NMO, and one case of other NMOSDs) were reported in Asians; these patients lived in São Paulo (two cases), Brasília, or Buenos Aires (one case each). No native Indians were affected. The mean age at disease onset was 32.7±11.8 years. The majority of the patients in all of the major categories, except ADEM, started exhibiting symptoms between 20 and 39 years old (ranging from 51.1% of those with NMO to 86.0% of those with acute IIDD with encephalopathy). Early onset occurred in 8.2% of all patients (0% of those with acute IIDD with encephalopathy, 7.0% of those with MS, 7.3% of those with NMOSD, 10.4% of those with CIS, 15.0% of those with NMO, and 21.1% of those with ADEM); late onset occurred in 8.9% (0% of those with acute IIDD with encephalopathy, 7.5% of those with CIS,

Table 2. Demographic and clinical features of patients according to the major IIDD categories. MS = multiple sclerosis; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = NMO syndrome; CIS = clinical isolated syndrome; ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; acute IIDD with encephalopathy; IIDD = inflammatory idiopathic demyelinating disease; EDSS = expanded disability status scale; MSSS = MS severity score

Variables		MS n = 1,474	NMO n = 226	Other NMO syndromes n = 124	CIS n = 67	ADEM n = 19	Acute IIDD with encephalopathy n = 7	All IIDD n = 1,917
Gender, N(%)	Female (F)	1,068 (72.5)	191 (84.5)	84 (67.7)	55 (82.0)	11(58.0)	5 (71.4)	1,414 (73.8)
	Male (M)	406 (27.5)	35 (15.5)	40 (32.3)	12 (18.0)	8 (42.9)	2 (28.6)	503 (26.2)
	Ratio F/M	2.6:1	5.4:1	2.1:1	4.6:1	1.4:1	2.5:1	2.8:1
Skin color, N (%)	White (W)	983 (66.7)	103 (45.6)	68 (54.8)	34 (50.7)	13 (68.0)	4 (57.0)	1,205 (63.0)
	Non-white (NW)	473 (32.1)	120 (53.1)	51 (41.12)	29 (43.3)	6 (32.0)	3 (43.0)	682 (35.2)
	Afro	387 (26.3)	89 (39.4)	42 (34.0)	21 (31.3)	3 (16)	2 (28.6)	544 (28.0)
	Mestizo	84 (5.7)	30 (13.3)	8 (6.5)	8 (11.9)	3 (16)	1 (14.3)	134 (7.0)
	Asian	2 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (0.2)
	Ratio W/NW	2.1:1	0.86:1	1.3:1	1.2:1	2.1:1	1.3:1	1.7:1
	Missing	18 (1.2%)	3 (1.3%)	5 (4%)	4 (6%)	0	0	30 (1.6%)
	Age of onset, N(%)	0–9 years	11 (0.7)	10 (4.4)	0	1 (1.5)	0	0
	10–19 years	155 (10.5)	36 (16.0)	17 (13.7)	12 (18.0)	5 (26.3)	1 (14.0)	226 (11.8)
	20–29 years	445 (30.2)	69 (30.5)	33 (26.6)	16 (24.0)	6 (31.6)	3 (43.0)	572 (29.8)
	30–39 years	441 (29.9)	48 (21.2)	33 (26.6)	20 (30.0)	2 (10.5)	3 (43.0)	547 (28.5)
	40–49 years	279 (18.9)	38 (16.8)	24 (19.4)	13 (19.0)	2 (10.5)	0	356 (18.6)
	50–59 years	111 (7.5)	22 (9.7)	13 (10.5)	0	1 (.3)	0	151 (7.9)
	60–69 years	16 (1.1)	3 (1.3)	3 (2.4)	4(6.0)	3 (15.8)	0	26(1.4)
	70–79 years	2 (0.1)	0	0	0	0	0	2 (0.1)
	Missing	14 (0.9%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	15(0.8%)
	Mean±SD	32.9±11.3	31.2±13.56	34.1±12.7	31.4±12.1	32.5±0.81	27.4±7.0	32.7±11.8
Clinical course	RR: 1,384 (93.9)	M: 38 (16.8)		M:67	M: 14 (74.0)	M: 7		
	PP: 90 (6.1)	R: 188 (83.2)			O:5 (26.0)			
Time of disease	Mean+SD	9.78 ± 7.86	8.91 ± 6.89	7.42 ± 7.60	3.54 ± 3.51	9.11 ±11.92	4.43 ±6.02	9.28±7.76
	Missing	5 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	6 (0.3%)
EDSS	Median (min-max)	25 (0–0.5)	4 (0–9.5)	3 (0–8,5)	1 (0–7)	3 (0–9)	1 (1–3)	
	EDSS mild	814 (55.2%)	58 (25.7%)	47 (37.9%)	51 (77.3%)	9 (47.4%)	6 (85.7%)	
	EDSS moderate	369 (25.0%)	93 (41.2%)	39 (31.5%)	12 (18.2%)	2 (10.5%)	1 (14.3%)	516 (26.9%)
	EDSS severe	283 (19.2%)	73 (32.3%)	38 (30.6%)	3 (4.5%)	8 (42.1%)	0	404 (21.1%)
	Missing	8 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	12 (0.6%)

doi:10.1371/journal.pone.0127757.t002

9.4% of those with MS, 11.5% of those with NMO, 12.9% of those with other NMOSDs, and 21.1% of those with ADEM). The long-term morbidity after a mean disease time of 9.28±7.7 years (as analyzed by the EDSS) was characterized by mild disability in the total population. All categories except for NMO were scored as moderate. In the MS category, disease time was positively correlated with the EDSS score ($r = 0.374$; $p = <0.001$). This correlation was not observed

among those with NMO ($r = 0.129$; $p = 0.054$) or NMOSDs ($r = 0.22$; $p = 0.812$). With respect to the diagnostic tests, more than 98% of the individuals with IIDDs underwent brain and spinal cord MRIs; CSF analyses were performed in more than 90%, and VEP was performed in more than 80%. NMO-IgG antibody was tested for in 324 patients (acute IIDD with encephalopathy [$n = 2$], ADEM [$n = 2$], CIS [$n = 17$], MS [$n = 87$], NMO [$n = 162$], and other NMOSDs [$n = 54$]). All but one neurological center used the IIF to test the NMO-IgG antibody (95%); the Elisa method was applied in the remaining center.

IIDD phenotypes

[1] Rare and acute forms—Acute forms of IIDD with encephalopathy were diagnosed using brain MRI and confirmed by brain biopsy in seven patients. Unique pseudotumoral brain lesions were identified in three white patients and one white Mestizo (two cases in Rio de Janeiro, one case in Maracaibo, and another in Asuncion); the mean age of these patients at onset was 29 ± 6.9 years. The follow-up assessments of these patients, which lasted from 1 to 18 years (mean = 5.75 ± 8.18 years), did not reveal other neurological manifestations, maintaining a mild disability score according to the EDSS. The diagnosis of Balo *in vivo* was established in one white and two Africans individuals (mean age = 25.33 ± 7.76 years; São Paulo) who showed mild disability after 2.67 ± 0.57 years of follow up.

[2] ADEM (monophasic and recurrent)—ADEM monophasic was recorded in 14 patients among whom the only acute event occurred at a mean age of 36.64 ± 19.87 years, ranging from younger than 18 (21.4%) to older than 50 years old (28.7%). Most of these patients showed mild disability according to the EDSS. Only five cases of recurrent ADEM were recorded; these cases had earlier onsets and worse long-term disability.

[3] CIS—Acute forms of demyelinating inflammatory syndromes suggestive of MS were recorded in 67 patients, mostly women, with an age of onset between 20 and 39 years old (54.0%). Onset before 18 years old occurred in 10.4% of cases and after 50 years old occurred in 7.5% of cases.

Four classes of CIS were defined. The most frequent was optic neuritis (49.3%), followed by transverse myelitis (26.9%), multifocal CIS (14.9%), and brainstem syndrome (BS) (9.0%). At the last follow up, after a mean disease time of 3.54 ± 3.51 years (minimum 1 year, maximum 18 years), the disability was mild for all clinical presentations.

[4] MS—Data from 1,474 patients with MS, of whom 1,384 (93.9%) had RRMS and 90 (6.1%) had PPMS since onset, were analyzed. Approximately 73.0% of the patients with RRMS were women, and 66.6% white. The disease onset occurred between 20 and 39 years old in 60.7% of patients; 7.2% included pediatric forms (0.8% up to 9 years old), and 8.5% included cases of late onset. The majority of the patients had mild long-term disability (58.3%). The others showed moderate (24.9%) or severe disability (16.3%). Secondary progression was observed in 14.6% (203/1,384) of cases. Approximately 63.0% of the patients with PPMS were women, and 67.8% white. The disease onset occurred between 30 and 49 years old (57.7%), and 22.2% of the cases were late onset. At the last follow up, the majority of patients with PPMS showed severe disability (64.4%); the others showed moderate (26.7%) or mild disability (7.8%).

To test the possible factors associated with disease severity (i.e., EDSS scores ≥ 6), a multinomial model was applied that considered the following variables: clinical course at onset (PP vs. RR), gender, age at onset ($>$ or $<$ the median), ethnicity (non-white vs. white), early onset forms, late onset forms, latitude of the reference center in SA ($>$ or $<$ the median), and disease time ($>$ or $<$ the mean). The PP clinical course and longer times of disease were associated with greater disability. Applying the same model to the RRMS and PPMS groups separately, disease duration remained significant in both subcategories. The risk for secondary progression

was significantly higher in Africans (HR = 1.46, $p = 0.021$). Because the time of MS influences the severity of the disability, we applied the MSSS score. Using this index with regard to the RRMS group, long-term severity was classified as mild-moderate for the majority of patients (56.4%), followed by advanced-accelerated (25.5%), benign (9.4%), and aggressive-malignant (8.7%). Most of the patients with PPMS were included in the aggressive-malignant (48.0%) or advanced-accelerated (34.8%) groups; the others had the mild-moderate form (16.9%).

[5] NMO—A total of 226 patients met the criteria for definite NMO (2006), of whom 188 (83.2%) had the relapsing-remitting course, and 38 (16.8%) had the monophasic course. Women and Africans predominated the recurrent NMO group. The majority (55.8%) presented with their first acute event between 20 and 39 years old; pediatric forms of NMO (early onset) occurred in 14.9%, late onset occurred in 8.0%, and the long-term disability was moderate (44.1%) or severe (34.0%). Women and whites predominated the monophasic NMO group; pediatric forms (early onset) comprised 15.8% of this group; 31.6% of patients stated that the disease began between 20 and 39 years old, 23.7% stated that the disease began between 40 and 49 years old, and 26.3% stated that the disease began after 50 years old. The long-term disability was moderate (26.3%) or severe (23.7%). Comparing these variables with regard to clinical course, recurring NMO differs from monophasic NMO by the greater frequency of Africans ($p = 0.022$), earlier age of onset ($p = 0.009$), and higher disability ($p = 0.014$).

[6] NMOSDs—[6.1] *Limited NMO syndromes (n = 86)*: LETM was documented in 70 of 86 cases (81.4%). The recurrent LETM ($n = 39$) was predominated by women and Africans. The first TM acute event occurred between 30 and 49 years old (46.2%); 17.9% had late onset, and 7.7% had early onset. Most patients developed moderate or severe disability (69.2%). The monophasic LETM group ($n = 25$) was predominated by white men who had an episode of myelitis between 30 and 49 years old (60.0%) and developed severe disability (64.0%). Comparing these variables with regard to the clinical course, more women had recurring LETM ($p = 0.004$), and neurological disability was more likely in monophasic LETM ($p = 0.011$). Six patients, most of them women and African, had LETM an associated BS event with mild (42.9%) or severe (42.9%) disability at the last follow up. BRON occurred in 15 patients; most were white women for whom the disease began at 10 to 19 years old (20.0%), 20 to 29 years old (26.7%), or 30 to 39 years old (20.0%). The long-term disability assessed by the EDSS was mild (66.7%). Only one patient had bilateral ON with a BS event.

The demographic, clinical, and laboratorial data of the patients with NMO and limited syndromes are shown in [Table 3](#).

[6.2] *OS-MS (Asian-type) in SA*- A total of 38 patients were classified as OS-MS with acute and recurrent events restricted to the optic nerve and spinal cord with a mean disease time of 10.84 ± 8.10 years old. Whites (68.4%) and females (73.3%) predominated. The first event was diagnosed at 20 to 39 years old (71.1%); 5.3% showed early onset, and the same frequency showed late onset. Long-term disability assessed using the EDSS was mild (55.3%), moderate (31.6%) or severe (13.2%).

NMO-IgG antibody positivity with regard to the subcategories

The NMO-IgG antibody was tested in 324 patients with IIDD. Seronegativity was found in one patient with a large cerebral lesion, one case of Balo disease, two cases of ADEM, 17 cases of CIS, 16 cases of OS-MS, and all but one case of RRMS (86/87). The antibody was positive in patients with recurrent NMO (81/137; 59.1%), monophasic NMO (14/25; 56.0%), recurrent LETM (6/17; 35.3%), monophasic LETM (3/9; 33.3%), LETM or ON with BS (1/4; 25%), and in all cases of BRON (8/8; 100%).

We analyzed the influence of NMO-IgG antibody positivity on the 200 patients with NMOSDs (NMO: $n = 162$; LETM: $n = 30$; BRON: $n = 8$). NMO-IgG was positive in 56.5% of all cases. No associations were found with regard to gender, age at onset (< or > the median),

Table 3. Demographic, clinical, and laboratory characteristics with regard to NMOSD subcategories. Differences in totals are due to missing values. Legend. LETM, Longitudinally extensive transverse myelitis; BRON, bilateral recurrent optic neuritis; BS, brainstem syndrome; NMOSD, NMO syndrome; MSRR, relapsing-remitting multiple sclerosis; MSSP, multiple sclerosis secondary progressive

Variables	NMO		Limited NMOSD syndromes				
	NOM M (n = 38)	NMOR n = 188	ONRB n = 15	LETMM n = 25	LETMR n = 39	LETM or ON +BS n = 7	
Gender, N(%)	Female (F)	30 (78.9%)	161 (85.6%)	12 (80%)	9(36%)	29 (74.4%)	5 (71.4%)
	Male (M)	8 (21.1%)	27 (14.4%)	3 (20%)	16(64%)	10 (25.6%)	2 (28.6%)
	White (W)	22 (57.9%)	81 (43.1%)	10 (66.7%)	15(60%)	14 (35.9%)	3 (42.9%)
Skin color, N(%)	Afro	8 (21.1%)	81 (43.1%)	2 (13%)	7 (28%)	17 (43.6%)	4 (57.1%)
	Mestizo	8 (21.1%)	22 (11.7%)	3 (20%)	1 (4%)	4 (10.3%)	0
	Asian	0	1 (0.5%)	0	1 (4%)	0	0
	Missing	0	3 (1.6%)	0	1 (4%)	4 (10.3%)	0
Age at onset, N (%)	0–9 years	1 (2.6%)	9 (4.8%)	0	0	0	0
	10–19 years	6 (15.8%)	30 (16%)	3 (20%)	3 (12%)	5 (12.8%)	1 (14.3%)
	20–29 years	5 (13.2%)	64 (34%)	4 (26.7%)	5 (20%)	8 (20.5%)	1 (14.3%)
	30–39 years	7 (18.4%)	41 (21.8%)	3 (20%)	7 (28%)	9 (23.1%)	2 (28.6%)
	40–49 years	9 (23.7%)	29 (15.4%)	3 (20%)	8 (32%)	9 (23.1%)	0
	50–59 years	9 (23.7%)	13 (6.9%)	2 (13.3%)	1 (4%)	5 (12.8%)	3 (42.9%)
	60–69 years	1 (2.6%)	2 (1.1%)	0	1 (4%)	2 (5.1%)	0
	Missing	0	0	0	0	1 (2.6%)	0
	Age ≤17	6 (15.8%)	28 (14.9%)	2 (13.3%)	2 (8%)	3 (7.7%)	0
	Age ≥50	10 (26.3%)	15 (8%)	2 (13.3%)	2(8%)	7 (17.9%)	3 (42.9%)
Age of onset	Mean±SD	37.02±15.33	30.06±12.9	32.73±13.05	36.16±11.68	36.47 ±14.24	37.14 ±14.42
Time of disease	Mean±SD	8.47±6.97	9±6.89	4.53±6.25	4.88±6.88	6.89±7.42	7±5.16
	Median (min-max)	3 (0–8)	4 (0–9.5)	2.5 (1–4)	6 (0–8.5)	4 (0–8)	4 (0–7)
	EDSS mild	18 (47.4%)	40 (21.3%)	10 (66.7%)	2 (8.0%)	11 (28.2%)	3 (42.9%)
	EDSS moderate	10 (26.3%)	83 (44.1%)	5 (33.3%)	7 (28%)	14 (35.9%)	1 (14.3%)
	EDSS severe	9 (23.7%)	64 (34%)	1 (6.7%)	16 (64%)	13 (33.3%)	3 (42.9%)
Missing	1 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	0	
AQP4+	14/25 (56.0%)	81/137 (59.1%)	0	1 (4%)	4 (10.3%)	0	

doi:10.1371/journal.pone.0127757.t003

ethnicity, early or late onset, disease course (monophasic or recurrent), reference center latitude (< or > the median [-22°S]), and long-term severe disability (i.e., EDSS = 6).

The frequencies of IIDDs in SA by ethnicity

Fig 1 shows the distribution of the six major categories of IIDD by ethnicity.

MS was the most common IIDD, followed by NMO among whites, Mestizos, and Africans. However, a significant difference was observed when comparing the distribution of those six categories among whites versus mestizos (p<0.001) and white versus Africans (p<0.001). A difference was not found between Mestizos and Africans (p = 0.12).

NMO versus RRMS

Diagnoses of NMO differed from those of RRMS at onset by demographic, clinical, and laboratory characteristics (see Table 4).

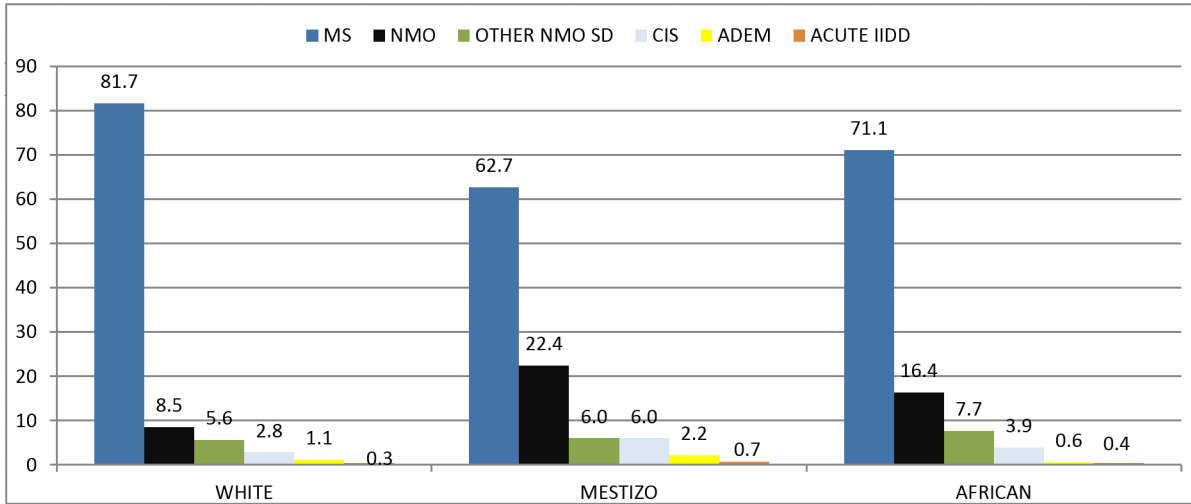


Fig 1. The IID spectrum in SA by ethnicity. IID = inflammatory idiopathic demyelinating disease, MS = multiple sclerosis; NMO = neuromyelitis optica; NMOSD = NMO syndrome; CIS = clinical isolated syndrome; ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; acute IID with encephalopathy;

doi:10.1371/journal.pone.0127757.g001

Approximately 1.0% of patients with NMO+RRMS in Argentina were non-white (Asian = 1); 30.4% of these patients in Paraguay were non-white (Mestizos = 42); 36.8% of these patients in Brazil were non-white (Mestizos = 13 and Africans = 483), and 79.1% of these patients in

Table 4. NMO versus RRMS. MSRR = multiple sclerosis relapsing remitting; MSPS—multiple sclerosis secondary progressive; NMO = neuromyelitis optica.

Variables		MSRR+PS, n = 1384	NMO, n = 226	p-value
Gender, N(%)	Female (F)	1,011 (73.0%)	191 (84.5%)	<0.001
	Male (M)	373 (27.0%)	35 (15.5%)	
Skin color, N(%)	White (W)	922 (66.6%)	103 (45.6%)	<0.001
	Afro	362 (26.2%)	89 (39.4%)	<0.001
	Mestizo	82 (5.9%)	30 (13.3%)	<0.001
	Asian	2 (0.1%)	1 (0.4%)	
	Missing	16 (1.2%)	3 (1.3%)	
Age at onset, N (%)	1st decade	11 (0.8%)	10 (4.4%)	<0.001
	2nd decade	152 (11.0%)	36 (15.9%)	0.038
	3rd decade	430 (31.1%)	69 (30.5%)	0.33
	4th decade	410 (29.6%)	48 (21.2%)	0.010
	5th decade	258 (18.6%)	38 (16.8%)	0.26
	6th decade	99 (7.2%)	22 (9.7%)	0.10
	7th decade	11 (0.8%)	3 (1.3%)	0.25
	8th decade	0	10 (4.4%)	0.23
	Missing	13 (0.9%)	0	
Age at onset (years)	Mean ± SD	32 ± 11 (4.0–66.0)	31.2 ± 13.5 (2.0–68.0)	0.14
Disease time (years)	Mean ± SD	9.6 ± 7.7 (1–47)	8.9 ± 6.89 (1–38)	0.19
Disability	Median (min-max)	1.0 (1.0–4.0)	4.0 (0–9.5)	<0.001
	EDSS mild	807 (58.3%)	58 (25.7%)	<0.001
	EDSS moderate	345 (24.9%)	93 (41.2%)	<0.001
	EDSS severe	225 (16.3%)	73 (32.3%)	<0.001
	Missing	7 (0.5%)	2 (0.9%)	

doi:10.1371/journal.pone.0127757.t004

Table 5. The relative frequencies of NMO among patients with NMO+RRMS at onset by latitude. RRMS = relapsing remitting multiple sclerosis at onset; NMO = neuromyelitis optica.

MS location center	Latitude	Ethnicity		Frequency of NMO among NMO + RRMS	Brazilian regions	Country
		Frequency of non-whites				
Caracas	10°N	79.1%		43.3%	—	Venezuela (43.3%)
Belém (1)	1°S	41.6%		12.5%	North (15.2%)	Brazil (14.0%)
Belém (2)	1°S	66.7%		16.6%		
Recife	8°S	96.8%		3.2%	Northeast (3.2%)	
Brasília	15°S	37.1%		18.8%		
Cuiabá (1)	15°S	50.0%		37.5%	Midwest (11.6%)	
Cuiabá (2)	15°S	30.4%		8.9%		
Goiania	16°S	39.0%		1.3%		
Belo Horizonte	19°S	56.0%		20.5%	Southeast (17.9%)	
Rio Janeiro (1)	22°S	38.3%		10.4%		
Rio Janeiro (2)	22°S	11.9%		4.4%		
Rio Janeiro (3)	22°S	27.9%		16.3%		
Rio de Janeiro-Sul Fluminense	22°S	30.6%		18.3%		
Santos	23°S	16.1%		8.9%		
São Paulo	23°S	41.7%		38.1%		
Curitiba	25°S	4.2%		4.1%	South (5.1%)	
Joinville	26°S	1.3%		7.7%		
Florianópolis	27°S	17.9%		3.1%		
Assuncion (1)	25°S	12.5%		25.0%	—	Paraguay (8.7%)
Assuncion (2)	25°S	32.8%		6.5%	—	
Buenos Aires	34°S	1.0%		2.1%	—	Argentina (2.1%)

doi:10.1371/journal.pone.0127757.t005

Venezuela were non-white (Mestizos = 50 and Africans = 10). These frequencies were 9.6%, 37.5% 36.5%, 96.8%, and 60.9% in the southern, southeastern, midwestern, northeastern, and northern regions of Brazil. The relative frequency of NMO among NMO+RRMS cases in SA was 14.0%: 43.3% in Venezuela, 14.0% in Brazil, 8.7% in Paraguay, and 2.1% in Argentina.

Table 5 displays the relative frequency of NMO cases across the 22 MS centers located in 18 cities in SA. The most southern latitudes were generally associated with fewer NMO cases.

Discussion

Epidemiological studies have found low to medium rates of MS (1.48 a 17.1/100.000) in SA, with values increasing along a north-south gradient below the equator. Conversely, these rates vary from medium to high along a south-north gradient in North America (NA). These differences can be explained by the genetic composition of the population and by geographical position, which might favor environmental factors such as sun exposure [26–28]. Although the prevalence of MS in SA is less than that in NA and Europe, the results presented in this multi-center study demonstrate that demographic and clinical characteristics have comparable patterns to those in high-prevalence areas. MS was the most frequent IIDD, primarily affecting white women. The most common age at onset occurred between the second and fourth decades. The clinical course was relapsing-remitting at onset in approximately 94% of all

cases; this course was associated with less disability than the primary progressive course over time [29–31]. Optic neuritis, transverse myelitis, and BS were the main CISs, as recently described [21]. Early onset (i.e., pediatric) MS cases were slightly more frequent in SA (7.3%) than Europe and the US (3%–5.5%) [32]; all of these cases showed an initial relapsing-remitting presentation, and most patients were white females who had their first relapse after 10 years old (90%). Disease onset before 10 years old was rare (0.8%).

Knowledge of the epidemiology and natural history of MS is crucial for physicians and patients to make informed decisions regarding their care [2]. The mild disability according to the EDSS among 58.3% of the patients with RRMS after an average of almost 10 years (and the fact that only 14.6% of those cases showed secondary progression) suggests the presence of a more benign course of MS in SA. However, this suggestion can only be confirmed via a prospective follow up of this cohort that accounts for confounds such as the use of disease-modifying therapy (DMT). Despite the social contrast in SA, DMT was available for patients with MS at public healthcare centers in Brazil, Argentina, and Venezuela over the last 15 years. Prognostic studies of MS in SA are rare; only three longitudinal studies [33–35] have investigated the prognostic factors associated with disability and progression in Brazil, concluding that the number of relapses in the early years, the time interval between the first and the second relapses, an older age at onset, and the male gender influenced disease progression. These findings are similar to those of studies conducted in NA and Europe [36–37]. Population studies on the progression of MS disability are difficult to perform because the relationship between the EDSS and disease duration is not linear because of the considerable individual variation in the clinical course of this disease. In the present study, the severity of disability at last assessment was associated with disease time and a progressive clinical course. When we applied the MSSS index [24] (a proposed epidemiological method featuring a single evaluation of EDSS adjusted by disease time), we observed that the pattern of disease progression in MS was broader than the disability measured using the EDSS. The long-term severe disability observed in patients with RRMS was classified as mild-moderate (56.4%), whereas most patients with PPMS were categorized as aggressive-malignant (48.0%) [25]. We found that Africans were at major risk for secondary progression, a link previously described among African-Americans [38] and African-Brazilians [34–35].

Unlike MS, NMO is a rare disease worldwide with estimated prevalence of 0.52/100,000 in Cuba (according to a 2009 nationwide, non-laboratory survey that analyzed 11.2 million people, featuring a mixture of African-Cubans and Spanish; two specialists performed the clinical testing at one center); 4.2/100,000 in the French Antilles (i.e., Martinique and Guadalupe, according to a 2009 population study that examined 645,000 people, of whom 73% had African ancestry; the serum AQP4 antibody was not tested); 4.4/100,000 in the southern region of Denmark (according to a 2011 study of 952,000 adults, of whom 94.1% were ethnic Danes; the serum AQP4 antibody was tested); 1.9/100,000 in southeast Wales (according to a 2012 study of 712,572 people, of whom 95.6% were white; the serum AQP4 antibody was tested); 0.72/100,000 in Merseyside, United Kingdom (according to a 2013 study of 1.1 million adults; the AQP4 antibody was tested in a central lab); and 0.71/100,000 in Austria (according to a 2013 nationwide survey of 8.4 million people, all white; the AQP4 antibody was tested in a central lab) [39–43].

NMO comprised 11.8% of all cases of IIDD in SA, affecting mostly young African-Brazilian women, evolving with a recurrent course after the index events (ON/TM) and causing moderate or severe disability. Except for ethnicity, these data are similar to the NMO series diagnosed among whites using the 2006 criteria. [44–45] Early onset (i.e., pediatric forms) occurred in 15.0% of patients, and more than a quarter of these patients had their first acute event when they were younger than 10 years old. No differences in gender, ethnicity/skin color,

or morbidity were found between patients younger and older than 18 years old. NMO differs significantly from MS with respect to gender, ethnicity, and disability as previous studies in south-eastern Brazil have demonstrated [15,46]. Ethnicity did not affect NMO-related long-term disability. NMO-positive antibodies were associated with worse prognoses in African-Caribbean [47]; however, the presence of this antibody was not associated with higher morbidity (EDSS score ≤ 6), regardless of the ethnic background among patients with NMO from SA.

In SA, the NMO-IgG antibody positivity in patients with NMO tested using the IIF method [8] was slightly higher among Africans (44/71; 62.0%) than whites (40/71; 56.3%) or Mestizos (7/16; 40.3%). These results did not confirm those of a prior study that described a lower positivity rate (16/48; 33%) in the Caribbean where the population was predominantly of African descent [47]. Approximately 73% (33/45) of American patients were positive in Lennon's [8] original report; however, other NMO series that applying the IIF found frequencies of 61.1% (22/36), 62.5% (18/28), 54% (14/26 and 60/111), and 39.4% (13/33) in Germany [48], Spain [49], France [45, 50], and Italy [51], respectively. The NMO-IgG positivity observed in patients with NMO from São Paulo was similar to that in those from Europe: 64.3% (18/28) [52] and 41% (7/17) [53].

Other methods of NMO-IgG detection were developed to increase test sensitivity. Takahashi and colleagues [54] identified human cell lines that expressed AQP4 after being transfected and used them as a substrate of IIF to detect anti-AQP4 antibody. Paul et al. and Waters et al. used tests with recombinant human AQP4 (RIPA/FIPA) [55, 56]. Hayakawa and colleagues developed the method for detecting anti-AQP4 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using AQP4 antigen extracted from mice [57]. An international, collaborative comparison of the sensitivities of those assay methodologies confirmed that the IIF assay was less sensitive than the second-generation recombinant antigen-based assays [58]. These studies opened the discussion regarding NMO-IgG and AQP4-serum autoantibody detection methods and the inclusion criteria of epidemiological studies. Assay insensitivity might overestimate the frequency of seronegativity. Jarius and colleagues [59] analyzed the influence of antibodies on the clinical course of NMOSDs in whites (119 with NMO, 49 with isolated LETM, and 7 with recurrent ON). The majority of the cases (78.3%) tested AQP4-antibody positive using a cell-based assay. Seropositive patients were predominantly female, and the disease course was more often monophasic in seronegative patients; seropositive and seronegative patients did not significantly differ with regard to age at onset or annual EDSS increase. Jiao and colleagues [60] tested the available stored sera of 49 NMO "seronegative" patients at the Mayo Clinic using new recombinant antigen-based assays and reclassified 30 patients (61%) as seropositive. Seronegative patients differed from seropositive patients by sex ratio ($>$ male) and onset attack (simultaneous ON and TM). Relapse rate, disability outcomes, and other characteristics did not differ between groups. Marignier and colleagues performed a similar study in France [61] using the IIF method and cell-based assays. They demonstrated a direct relationship between the increasing sensitivity of the antibody detection method and identified the characteristics of the seronegative group, such as a lower female:male ratio, fewer whites, and an overrepresentation of simultaneous optic neuritis and transverse myelitis at onset. The current study compared gender, ethnicity, age at disease onset, disease course, and disability according to NMO-IgG status in 200 NMOSD patients, and no significant differences were found. The present study was limited by the use of IIF in 95% of the MS centers in SA. IIF is inferior to highly sensitive and specific cell-based immunoassays.

Monophasic and recurrent acute transverse myelitis (ATM) [62] and chronic recurrent idiopathic optic neuritis (CRION) [63] were recognized as IIDDs prior to the identification of NMO IgG by Lennon et al. (2004) [8]. These conditions were included as NMOSDs, considering their clinical and neuroimaging similarities with NMO and their (albeit less frequent)

positivity for anti-IgG NMO [22]. The presence of NMO-IgG in patients with limited NMO syndromes such as LETM and BRON was associated with an increased risk of conversion to NMO [8] and recurrence [64].

LETM represents the second most frequent phenotype of NMOSD in SA. In its monophasic presentation, men most likely to be affected, and they developed severe and rapid disability after a single myelitis, whereas women were more likely to be affected by recurrent LETM with moderate disability (according to the EDSS) after multiple events of myelitis. NMO-IgG antibody was positive in approximately one-third of the cases tested. No association was found between the presence of the antibody and disability severity. In the original study, the frequency of NMO-IgG antibody in patients with LETM was 52% (14/27) [8]; other series of white participants with fewer of cases varied including rates of 80% (4/5) [48], 54% (7/13) [50], 50% (5/11) [49] and 15.4%-38.5% (12 LETM + 1 BRON) in a study that analyzed the positivity of the antibody using five different assays [51]. One Brazilian study found an antibody positivity of 41.2% (7/17) in patients with recurrent MTA and extensive spinal cord lesions among whom the presence of the antibody was not associated with greater disability [65]. The current study recorded only 15 patients with BRON; NMO-IgG positivity was found in all of the tested cases (100%; 8/8); conversely, a previous series found a much smaller antibody frequency in patients with recurrent optic neuritis than those with LETM, ranging from 25% (2/8) [8] to 14.3% (1/7) [49].

Asian type OS-MS is a common phenotype among the Japanese, and similarities between this syndrome and neuromyelitis had already been recognized by the early 2000s [17]. OS-MS was included as an NMOSD [22] after the NMO-IgG antibody was identified in the serum of Japanese patients (54%; 6/11) diagnosed with OS-MS [8]. Subsequent research conducted in Japan showed that NMO-IgG antibody positivity was only confirmed in OS-MS patients with LETM (61.5%; 16/26); patients with OS-MS without LETM and patients with Western-type MS were negative for this antibody, suggesting that Japanese patients with OS-MS and extensive spinal cord lesions have an underlying pathogenesis common to NMO [66,67]. In SA, the OS-MS phenotype differs from the other NMOSDs including NMO-IgG antibody negativity for all of the cases tested; young white women were most affected and exhibited mild disability after 11 years of disease. These clinical and laboratory features indicate that OS-MS is an RRMS phenotype in our population. If the 38 OS-MS cases were included in the MS group, then they would represent 2.6% of all RRMS cases (38/1,422). These results differ from one American study that found that OS-MS comprised 8.8% of 1,290 MS cases (125/1290), with a higher frequency among African-Americans; 8.8% (11/125) tested positive for the NMO-IgG antibody. Certain limitations of this study include the recruitment of patients with MS after excluding NMO cases that applied older NMO criteria (1999) and the arbitrary OS-MS definition based on the signs and symptoms restricted to the optic nerves and spinal cords of patients with at least 5 years of living with the disease [38].

The results of this study, which was conducted across different regions of SA, confirmed the influence of ethnicity on the frequency of NMO. The relative frequency of NMO among patients with NMO+RRMS was 14.0%, rising in a south-north gradient, from 2.1% at 34°S to 43.3% at 10°N (just above the Equator; see Table 5). Similarly, we observed the same gradient for the proportion of non-white patients. Argentina, which received significant European colonization and which has few African inhabitants, showed a relative NMO frequency of 2.1% among patients with MS. This rate is close to the frequency reported in studies conducted among whites living in Australia and Italy [12–13]. In Paraguay, where 30% of the patients were Mestizos, the relative frequency of NMO was higher (8.7%), which is similar to Mexico City (8%) where 60% of population is Mestizo [14].

Starting in south Brazil (which has a strong history of German and Italian colonization) with 5.1% of all NMO cases and moving north toward the equator, this territory corresponded to a fairly large area inhabited by individuals of both European and African ancestry as well as natives; furthermore, an increasing frequency of NMO was found. These results confirmed the south-north gradient in which Caracas and Maracaibo exhibited the highest frequency of NMO cases (43.3%). The exception to this pattern was found in the northeast, where only two cases of NMO were diagnosed despite the higher frequency in non-white patients (96%). A study will be required in Salvador (Bahia), São Luiz (Maranhão), and Fortaleza (Ceará) to determine the real frequency of NMO in this region.

The ethnic and socioeconomic characteristics of individuals with NMO, most of whom have African ancestry and low incomes, and the type of medical care provided at the investigated reference centers, might also be associated with differences in the frequency of NMO found within a single geographical area. For instance, striking differences were found in Rio de Janeiro between a public and a private MS reference center, even though both were operated by the same neurological staff. As another example, the frequency of NMO cases was 41.0% at Santa Marcelina Hospital, a large public hospital in São Paulo that admits underprivileged patients, whereas the average frequency of NMO found by a previous study at three MS reference centers in São Paulo was 6%. [16]

This study is limited by the lack of a method regarding ethnicity/skin color classification. Although the terms white, African, and Latino are used in epidemiological studies worldwide, the large miscegenation that characterizes the SA population suggests that ethnic and skin color groups are not homogeneous. A Brazilian study investigated the genetic contribution of European, African, and Amerindian ancestry among patients with MS or NMO, most of whom were from São Paulo, and it found that the contribution of European ancestry was higher in patients with MS than those with NMO, whereas African ancestry was higher in patients with NMO than those with MS. Moreover, a principal component analysis showed that patients with NMO from the south Brazil were clustered close to the European ancestral population [68].

Another relevant issue concerns the locations where the patients were selected (i.e., exclusively in treatment MS centers), which might underestimate the frequency of monophasic cases in which, after a single initial acute event, remission occurs with mild disability or even without disability and no indication for regular medical treatment. The monophasic ADEM represented in this study comprised less than 1% of all IIDDs; it affected patients during different decades of life, none of whom were younger than 10 years old, even though this syndrome is more frequent in childhood.

The identification of a high frequency of NMOSD cases has many implications for health-care services in SA. NMO and LETM are severe conditions characterized by high morbidity in the short term; thus, they demand early diagnosis and the immediate institution of specific treatments for acute attacks (e.g., intravenous corticosteroids, plasmapheresis, or human immunoglobulin IV). Individuals with NMOSD are frequently admitted to neurological or intensive care units because of the risk of respiratory failure and the severity of their neurological abnormalities. The NMO-IgG testing applied to all suspected cases of IIDD will certainly help the early diagnosis of NMOSD. Finally, the rights endowed to patients with MS should also be extended to patients with NMO, including access to off-label drug use. Although the FDA has not yet approved medication for this condition, certain drugs have been potentially beneficial in case series [69]; however, healthcare services usually refuse to provide them.

Conclusions

Despite the ethnic diversity of its population, all IIDD phenotypes in SA were found. Three-quarters of these patients had MS, which primarily affects white women and young people, showing similar clinical features to those in Western populations in the northern hemisphere. NMO primarily affects Africans, 58.6% of whom tested positive for NMO-IgG antibody (95% of whom were tested using IIF). NMO causes moderate/severe disability in both whites and Africans. The antibody positivity shown with regard to NMO was slightly higher among African descendants than whites. The presence of this antibody was not associated with higher long-term disability, regardless of ethnic background. Asian-type OS-MS presents demographic, clinical, and laboratory characteristics of MS in SA, including a predominance in whites, a favorable long-term prognosis, and the absence of NMO-IgG antibody, which suggests that this condition is a phenotypic subcategory of MS and not an NMOSD. The south-north gradient that shows increasing NMO among non-white individuals from Argentina, Paraguay, Brazil, and Venezuela confirmed the results of previous studies showing a higher frequency of NMO among non-white populations living in areas with a low prevalence of MS.

Supporting Information

S1 File. Demographic and clinical spreadsheet data from 1,917 IIDD patients.
(ZIP)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RMPA CCFV LCST. Performed the experiments: RMPA CCFV AC ISC SF FHDB LCS MLVP Marina Papais Alvarenga Marcos Papais Alvarenga AKG ABCGP APGN CV CS CVF DSD EA EB FH FFCCP HHS HC JS JBBS MVG MCDNB MER MCC MLBF MSGR MKFP OM PBCM PPC RBS SPN SMGC SCM VCN YDF. Analyzed the data: RMPA CCFV AC ISC SF FHDB LCS LZ MLVP Marina Papais Alvarenga Marcos Papais Alvarenga AKG ABCGP APGN CV CS CVF DSD EA EB FH FFCCP HHS HC JS JBBS MVG MCDNB MER MCC MLBF MSGR MKFP OM PBCM PPC RBS SPN SMGC SCM VCN YDF. Contributed reagents/materials/analysis tools: RMPA CCFV AC ISC SF FHDB MLVP Marina Papais Alvarenga Marcos Papais Alvarenga AKG ABCGP APGN CV CS CVF DSD EA EB FH FFCCP HHS HC JS JBBS MVG MCDNB MER MCC MLBF MSGR MKFP OM PBCM PPC RBS SPN SMGC SCM VCN YDF. Wrote the paper: RMPA CCFV AC ISC SF MLVP RM LCS HA LCST. Revised the manuscript: RMPA CCFV AC ISC SF FHDB LCS LZ MLVP Marina Papais Alvarenga Marcos Papais Alvarenga AKG ABCGP APGN CV CS CVF DSD EA EB FH FFCCP HHS HC JS JBBS MVG MCDNB MER MCC MLBF MSGR MKFP OM PBCM PPC RBS SPN SMGC SCM VCN YDF.

References

1. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*. 1980; 30: 61–79. PMID: [6993993](#)
2. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb. Clin Neurol*. 2014; 122: 343–369. doi: [10.1016/B978-0-444-52001-2.00014-5](#) PMID: [24507525](#)
3. Poser CM. An atlas of multiple sclerosis. New York: Parthenon Publishing Group; 1998.
4. Corona T, Román GC. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology*. 2006; 26: 1–3. PMID: [16254448](#)
5. Rivera VM, Medina MT, Duron RM, Macias MA. Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*. 2014; 82: 1660–1661. doi: [10.1212/WNL.0000000000000376](#) PMID: [24799516](#)

6. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol.* 1993; 34: 162–168. PMID: [8338340](#)
7. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurol.* 1999; 53: 1107–1114.
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004; 364: 2106–2112. PMID: [15589308](#)
9. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005; 202: 473–477. PMID: [16087714](#)
10. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006; 63: 390–396. PMID: [16533966](#)
11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006; 66: 1485–1489. PMID: [16717206](#)
12. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 805–815. PMID: [17706564](#)
13. Wu JS, Zhang MN, Carroll WM, Kermod AG. Characterization of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 1022–1026. doi: [10.1136/jnnp.2007.131177](#) PMID: [18356258](#)
14. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol.* 2009; 256: 1891–1898. doi: [10.1007/s00415-009-5171-x](#) PMID: [19479168](#)
15. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* 2008; 255: 710–715. doi: [10.1007/s00415-008-0781-2](#) PMID: [18283393](#)
16. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Alves-Leon SV, Batista E, Santos CM, Camargo SM, et al. The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: a 10-year follow-up of the South Atlantic Project. *Mult Scler.* 2014; 20: 374–381. doi: [10.1177/1352458513495580](#) PMID: [23970504](#)
17. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology.* 2001; 56: 507–514. PMID: [11222796](#)
18. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 117–127. PMID: [12849268](#)
19. IBGE. Title; 2010. Available: <http://censo2010.ibge.gov.br/en/>.
20. Wingerchuk DW, Weinshenker BG. Unusual presentations and variants of idiopathic central nervous system demyelinating diseases. In: Raine C, McFarland HF, Hohlfeld R, editors. *Multiple sclerosis: A comprehensive text* New York. Saunders/Elsevier; 2008. pp. 24–42.
21. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008; 14: 1157–1174. doi: [10.1177/1352458508096878](#) PMID: [18805839](#)
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69: 292–302. doi: [10.1002/ana.22366](#) PMID: [21387374](#)
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–1452. PMID: [6685237](#)
24. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005; 64: 1144–1151. PMID: [15824338](#)
25. Herbert J. A new classification system for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12: S21.
26. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler.* 2011; 17: 1055–1059. doi: [10.1177/1352458511405562](#) PMID: [21551216](#)
27. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 1273–1278. doi: [10.1111/j.1468-1331.2008.02330.x](#) PMID: [19049543](#)
28. Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J Neuroimmunol.* 2011; 234: 7–18. doi: [10.1016/j.jneuroim.2011.03.003](#) PMID: [21474189](#)
29. Sadovnick AD. European Charcot Foundation lecture: the natural history of multiple sclerosis and gender. *J Neurol Sci.* 2009; 286: 1–5. doi: [10.1016/j.jns.2009.09.005](#) PMID: [19782378](#)

30. Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008; 28: 7–16. doi: [10.1055/s-2007-1019125](https://doi.org/10.1055/s-2007-1019125) PMID: [18256983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256983/)
31. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol.* 2006; 19: 248–254. PMID: [16702830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702830/)
32. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012; 27: 1378–1383. doi: [10.1177/0883073812452784](https://doi.org/10.1177/0883073812452784) PMID: [22914372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914372/)
33. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2013; 324: 29–33. doi: [10.1016/j.jns.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.020) PMID: [23073568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073568/)
34. Ferreira Vasconcelos CC, Cruz Dos Santos GA, Thuler LC, Camargo SM, Papais Alvarenga RM. African ancestry is a predictor factor to secondary progression in clinical course of multiple sclerosis. *ISRN Neurol.* 2012;410629. doi: [10.5402/2012/410629](https://doi.org/10.5402/2012/410629) PMID: [23227359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23227359/)
35. Ferreira Vasconcelos CC, Santos Thuler LC, Cruz dos Santos GA, Papais Alvarenga M, Papais Alvarenga M, Gomes Camargo SM, et al. Differences in the progression of primary progressive multiple sclerosis in Brazilians of African descent versus white Brazilian patients. *Mult Scler.* 2010; 16: 597–603. doi: [10.1177/1352458509360987](https://doi.org/10.1177/1352458509360987) PMID: [20167593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167593/)
36. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010; 133: 1914–1929. doi: [10.1093/brain/awq118](https://doi.org/10.1093/brain/awq118) PMID: [20534650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534650/)
37. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133: 1900–1913. doi: [10.1093/brain/awq076](https://doi.org/10.1093/brain/awq076) PMID: [20423930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423930/)
38. Cree BA, Reich DE, Khan O, De Jager PL, Nakashima I, Takahashi T, et al. Modification of multiple sclerosis phenotypes by African ancestry at HLA. *Arch Neurol.* 2009; 66: 226–233. doi: [10.1001/archneurol.2008.541](https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.541) PMID: [19204159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204159/)
39. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. Épidémiologie descriptive de la neuromyéélite optique dans le bassin caraibéen. *Rev Neurol.* 2009; 165: 676–683. doi: [10.1016/j.neurol.2009.02.012](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.02.012) PMID: [19406445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406445/)
40. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology.* 2011; 76: 1589–1595. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182190f74](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190f74) PMID: [21536639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536639/)
41. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in south east Wales. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 655–659. doi: [10.1111/j.1468-1331.2011.03529.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03529.x) PMID: [21967235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967235/)
42. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol.* 2013; 260: 2134–2137. doi: [10.1007/s00415-013-6926-y](https://doi.org/10.1007/s00415-013-6926-y) PMID: [23689970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689970/)
43. Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, Kuenz B, Lutterotti A, Rauschka H, et al. Neuromyelitis Optica in Austria in 2011: to bridge the gap between Neuroepidemiological Research and practice in a study population of 8.4 million people. *PLOS ONE.* 2013; 8: e79649. doi: [10.1371/journal.pone.0079649](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079649) PMID: [24223985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223985/)
44. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1176–1180. doi: [10.1001/archneurol.2012.314](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.314) PMID: [22733096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733096/)
45. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology.* 2010; 74: 736–742. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181d31e35](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31e35) PMID: [20194912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194912/)
46. Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Tintoré M, Gabbai AA. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013; 71: 275–279. PMID: [23689404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689404/)
47. Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler.* 2009; 15: 828–833. doi: [10.1177/1352458509104585](https://doi.org/10.1177/1352458509104585) PMID: [19498017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498017/)
48. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007; 68: 1076–1077. PMID: [17287449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287449/)
49. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, Spanish-Italian NMO Study Group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients *J Neurol.* 2007; 254: 1233–1237. PMID: [17401734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401734/)

50. Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, Cabre P, Cavillon G, Honnorat J, Confavreux C. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*. 2008; 14: 440–445. doi: [10.1177/1352458507084595](https://doi.org/10.1177/1352458507084595) PMID: [18208892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18208892/)
51. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, Centonze D, Ghezzi A, Comi G, Furlan R, Martino G. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler*. 2009; 15: 1153–1163. doi: [10.1177/1352458509106851](https://doi.org/10.1177/1352458509106851) PMID: [19667009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667009/)
52. Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Rivero RL, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009; 15: 613–619. doi: [10.1177/1352458508101935](https://doi.org/10.1177/1352458508101935) PMID: [19299436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299436/)
53. Adoni T, Lino AM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler*. 2010; 16: 81–86. doi: [10.1177/1352458509353651](https://doi.org/10.1177/1352458509353651) PMID: [19995833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19995833/)
54. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 210: 307–313. PMID: [17146196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17146196/)
55. Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, et al. Antibody to Aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis Optica. *PLOS Med*. 2007; 4: e133. PMID: [17439296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17439296/)
56. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2008; 65: 913–919. doi: [10.1001/archneur.65.7.913](https://doi.org/10.1001/archneur.65.7.913) PMID: [18625857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625857/)
57. Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*. 2008; 196: 181–187. doi: [10.1016/j.jneuroim.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.03.009) PMID: [18462810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462810/)
58. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012; 78: 665–671. doi: [10.1212/WNL.0b013e318248dec1](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248dec1) PMID: [22302543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302543/)
59. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 14. doi: [10.1186/1742-2094-9-14](https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-14) PMID: [22260418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260418/)
60. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013; 81: 1197–1204. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c) PMID: [23997151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997151/)
61. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, Cavillon G, Rogemond V, Casey R, Frangoulis B, De Sèze J, Vukusic S, Honnorat J, Confavreux C, NOMADMUS Study Group. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*. 2013; 80: 2194–2200. doi: [10.1212/WNL.0b013e318296e917](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296e917) PMID: [23658379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658379/)
62. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004; 9: 1483–1499. PMID: [14977560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14977560/)
63. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain*. 2003; 126: 276–284. PMID: [12538397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538397/)
64. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006; 59: 566–569. PMID: [16453327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16453327/)
65. Alvarenga MP, Alvarenga RM, Alvarenga MP, Santos AM, Thuler LC. Anti-AQP(4) antibody in idiopathic acute transverse myelitis with recurrent clinical course: frequency of positivity and influence in prognosis. *J Spinal Cord Med*. 2012; 35: 251–255. doi: [10.1179/2045772312Y.0000000019](https://doi.org/10.1179/2045772312Y.0000000019) PMID: [22925751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925751/)
66. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011; 18: 69–79. doi: [10.1016/j.pathophys.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2010.04.008) PMID: [20494560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494560/)
67. Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Saida T. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 990–992. PMID: [17702782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702782/)
68. Brum DG, Luizon MR, Santos AC, Lana-Peixoto MA, Rocha CF, Brito ML, et al. European ancestry predominates in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients from Brazil. *PLOS ONE*. 2013; 8: e58925. doi: [10.1371/journal.pone.0058925](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058925) PMID: [23527051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23527051/)
69. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al. [LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants]. *Rev Neurol*. 2012; 55: 737–748. PMID: [23233142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233142/)

APÊNDICE B - *Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review*
(Artigo submetido à revista Multiple Sclerosis and Related Disorders)

PREVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZIL: A SYSTEMATIC REVIEW

Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama Pereira^{1,2}, Maria Clinete Sampaio Lacativa^{1,3}, Fernanda Ferreira Chaves da Costa Pereira^{1,4}, Regina Maria Papais Alvarenga^{1,5}

¹ Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro- UNIRIO, Brasil.

² Universidade Severino Sombra , Vassouras, Brasil

³Hospital dos Servidores do Estado , Rio de Janeiro, Brasil

⁴Neuroclínica, Volta Redonda, Brasil

⁵ Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

Corresponding Author: anacalmon@uol.com.br

Abstract. Epidemiological studies of multiple sclerosis (MS) conducted in Latin America have revealed prevalence rates of this disease from low to medium. The aim of this study was to gather and analyze surveys on prevalence conducted in Brazil, noting its variability in different regions. Systematic review was held in electronic databases and manual search in abstracts concerning ECTRIMS, LACTRIMS and Brazilian Congress of Neurology. Nineteen studies made reference to prevalence rates that ranged from 1.36/100,000 to 27.2/100.000 inhabitants. More studies on the epidemiology of MS in Brazil will be needed for a better assessment of its prevalence and profile.

Keywords: Multiple Sclerosis, Prevalence, Incidence, Epidemiology, Brazil.

1. INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory and immune-mediated demyelinating disease from the central nervous system that occurs in genetically susceptible people (Frohman et al., 2006; Noseworthy et al., 2000). Approximately 2.5 million people worldwide are affected, most young adults and middle-aged (Compston and Coles, 2008). The MS is characterized by infiltration of immune cells, loss of myelin and axons and formation of multifocal plaques in the brain and spinal cord (Frohman et al., 2006).

Regarding the geographical distribution of MS in the world, the disease is more common in temperate regions than in tropical ones (Cristiano et al., 2008). Moreover, the occurrence of the disease is related to the concept of susceptibility and also by disease resistance. Being cited the Caucasians, as examples of large susceptibility population and blacks, Creoles, gypsies and eastern as resistance (Lowis, 1988).

In 1980, Kurtzke, analyzing cases of multiple sclerosis in black patients, reported in several American series, concluded that the prevalence of MS tends to increase with the geographical latitude, showing higher frequencies in the North and lower in the South. Kurtzke ranked world regions geographically according to the prevalence in three zones: high prevalence - over 30 cases per 100,000 inhabitants, which includes Europe between north latitudes from 65° to 45°, Southern Canada, Northern The United States of America, New Zealand and Southern Australia; medium prevalence - between 5 and 30 cases per 100,000 inhabitants, which includes Southern Europe, South The United States and part of Australia; and low prevalence - below 5 cases per 100,000 inhabitants, which includes Japan, China, Latin America and South America (Kurtzke, 1980).

In the last decade, results of new epidemiological studies have found an overall increase in the MS prevalence and incidence, questioning the distribution based on latitudinal gradient (Koch-Henriksen, 2010). A research group suggested classifying the worldwide prevalence of MS according to the following categories: countries with very high prevalence of MS (≥ 130 cases per 100,000), high prevalence (80 – 129 cases per 100,000), medium prevalence (30 – 79 per 100,000), low prevalence (5 – 29 per 100,000) and very low prevalence (0 – 4 per 100,000) (Roman, 2007).

In a recent review, there were conceptualized five new risk areas for MS: very high (170-350), high (70-170), medium (38-70), low (13-38), very low (0-13). Demonstrating the highest frequencies between latitudes 45° and 65° north, similar prevalence for the same longitudinal band in the Southern Hemisphere and rare near the equator (Wade, 2014).

Systematic Revisions on the epidemiology of MS made in Latin America have revealed prevalence rates from low to medium of the disease in this region (Melcon et al., 2012; Cristiano et al., 2012). In a study conducted in Equator, in the city of Cuenca, it was found the lowest prevalence rate of 0.75/100,000 inhabitants; and the city of San Pedro Garza García, in Mexico, in 2003, presented the highest prevalence rate, 30/100,000 inhabitants (Abad et al, 2010; De La Maza and Arrambide, 2006).

The first study on MS prevalence in Brazil was carried out in early 1990, in the city of São Paulo (Callegaro et al., 1992).

The aim of this systematic review is to gather and analyze surveys on prevalence conducted in Brazil, noting its variability in different regions.

2. METHODOLOGY

2.1 Search Strategy and Selection Criteria.

Systematic research was held in electronic databases from Cochrane Collaboration Database, Pubmed, Medline, Scielo and Lilacs of articles regarding the prevalence and incidence of multiple sclerosis in Brazil between 1990 and 2014. We used the following keywords in Portuguese and English: epidemiology, prevalence, incidence, multiple sclerosis, Brazil. It was also made manual research in abstracts relating to the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS) and Brazilian Congress of Neurology, from 2002 to 2012. Articles on the epidemiology of MS that did not refer to the prevalence rate were excluded.

2.2 Evaluation of the data and the quality of the studies.

The data extracted from selected studies included: city where the study was conducted, the study population, study period, author and date of publication, data source, methodology, study design, prevalence, latitude and longitude.

2.3 Geographic, Demographic and Historical Aspects of Brazil.

Brazil is one of the largest countries in the world in territorial extension, with 8,515,767.049 Km². It is located on the American continent, bordering several countries in South America, being bathed by the Atlantic Ocean to the East. It is cut by Equator and Tropic of Capricorn. Most of its territory lies in the tropical climate. It is divided into five regions: North, Northeast, Southeast, South and Midwest, with a total number of 26 States. (Figure1). It features large climate variability. There are three types of climate in the country: equatorial, tropical and temperate. In the South of the country is cold and it's very warm in the North and Northeast. But, in General, the temperature is high in almost the entire territory (IBGE, 2012).

In the history of Brazil, the occurrence of mestizaje is quite pronounced. This fact has generated a singular national identity and a distinctly mixed people in

appearance and culture. The mixture of people in Brazil has a different composition according to the region (Araújo, 2013).

According to data from the 2010 census (IBGE, 2012), Brazil has a total population of 190,755,799 inhabitants. From these, 97,348,809 are women and 93,406,990 are men. As for the distribution of ethnicities, 91,051,646 are white, 82,277,333 are brown, 14,517,961 are black, 2,084,288 are yellow and 817,963 are indigenous. The largest population of white is located in the South and the largest population of black is located in the Northeast. Data for skin color are provided by auto-denomination (IBGE, 2010).

2.4 Data Analysis

A meta-analysis of MS prevalence in Brazil was conducted using mixed-effects models, often called poisson-normal models (Stijnen et al, 2010).

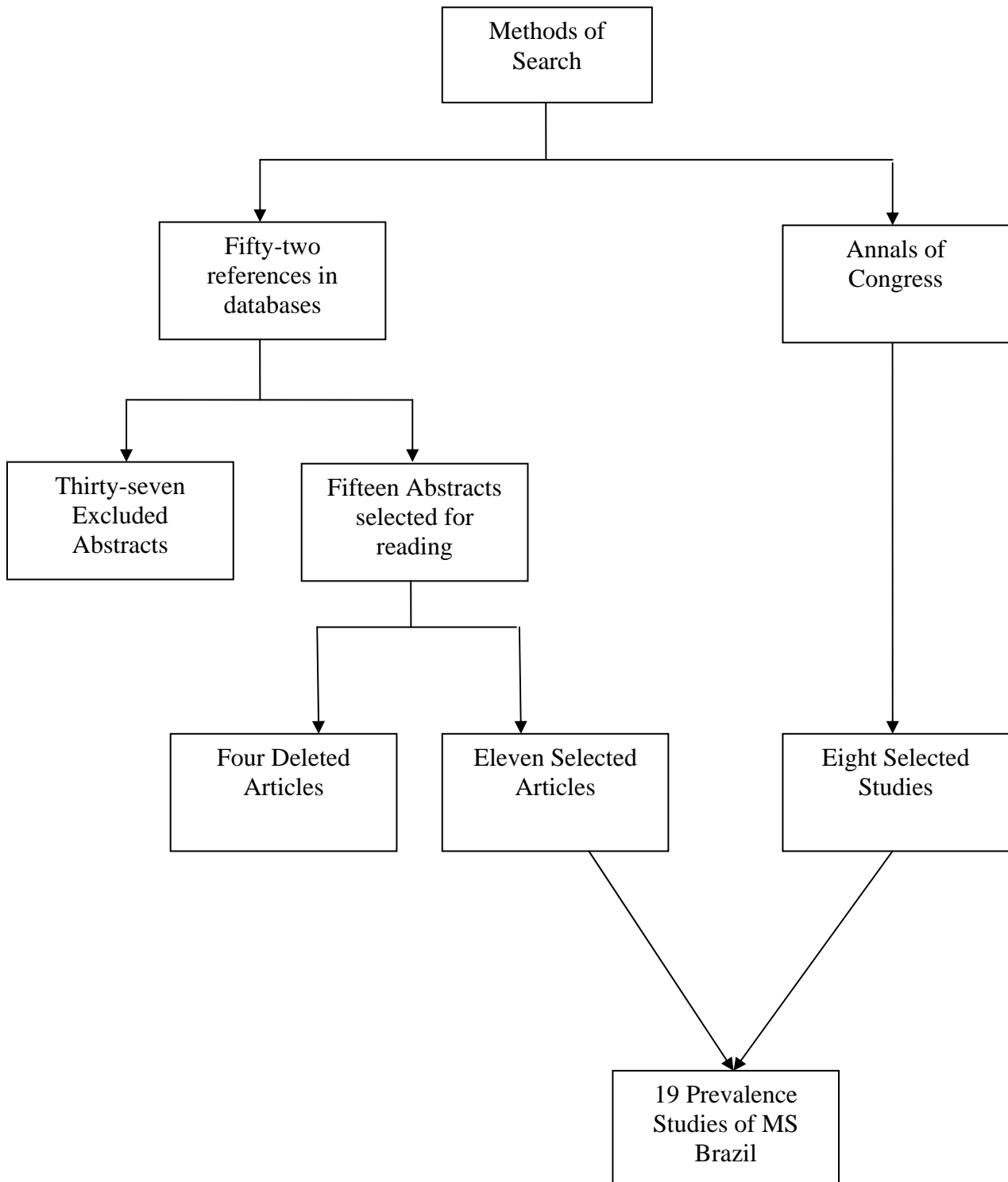
Given the heterogeneity of the studies, we investigated the variables associated with the prevalence of MS by multiple meta-regression models. When the value of variance accounted for (VAF) by the model was greater than 5%, the variable was included in the multiple model. The value of variance accounted for (VAF) indicates the percentage of total heterogeneity that is explained by each moderator. The goodness of fit of the multiple model were evaluated by the likelihood ratio test (LRT).

We analyzed the following variables: latitude of the study location, ethnic composition (% White) and climate. The analyses were performed using the metafor (Viechtbauer, 2010) library of R software (R Core Team).

3. RESULTS

Fifty- two references were found in the search from electronic databases. After reviewing the titles and abstracts, fifteen articles were selected for reading. From these, four were excluded because they did not contain data of incidence and/or prevalence. By manual search were found eight studies containing data of prevalence (Figure 1).

Figure 1 - Search Diagram



Altogether nineteen studies were selected for tabulation and analysis, with thirteen studies carried out in cities in the Southeast region, three in the Southern region, two in the Midwest and one in the Northeast. Table 1 demonstrates the studies carried out in chronological order.

No incidence studies were found. The studies presented heterogeneous methodologies regarding the selection of data sources. All of the included studies reported, by neurologists, the use of the diagnostic criteria of Poser and/or McDonald for case definitions and MS prevalence by 100,000/inhabitants. With regard to prevalence rate, they ranged from 1.36/100,000 inhabitants in Recife-Pernambuco, to 27.2/100,000 inhabitants in Santa Maria, Rio Grande do Sul.

Analyzing the studies from the Brazilian regions, we obtained the following distribution:

Table 1: Articles about Prevalence of Multiple Sclerosis in Brazil

<i>Author-Year</i>	<i>Year of Study</i>	<i>City-State</i>	<i>Data Source</i>	<i>Number of cases</i>	<i>Prevalence of MS (100.000 inh)</i>	<i>95% CI (100.000 inh)</i>	<i>Population</i>	<i>Latitude / Longitude</i>
Callegaro <i>et al</i> 1992	1990	São Paulo - SP	Neurologists; Neuroradiologists, Patients Association with MS	486	4.27	3.9 – 4.7	80.353.724	23° 31' S 46° 31' W
Alvarenga <i>et al</i> 2000	1986 - 1999	Rio de Janeiro - RJ	Lagoa Hospital	240	5.0	4.4 – 5.7	6.323.037	22° 57' S 43° 12' W
Callegaro <i>et al</i> 2001	1997	São Paulo - SP	3 University Hospitals, 4 MRI services and ABEM records	1483	15.0	14.2 – 15.8	80.353.724	23° 31' S 46° 31' W
Rocha <i>et al</i> 2002	2001	Botucatu - SP	Neurologists	17	17.0	9.9 – 27.2	127.328	22° 53' S 48° 26' W
Borgo <i>et al</i> 2004	2002	Vassouras - RJ	University Hospital South Fluminense	1	3.18	0.1 – 17.7	34.410	22° 24' S 43° 39' W
Ferreira <i>et al</i> 2004	1987 - 2002	Recife - PE	CRAPPDD-HR Data	118	1.36	1.1 – 1.6	3.688.428	8° 04' S 34° 55' W
Gama <i>et al</i> 2004	1989 - 2003	Sorocaba - SP	Hospital School of Sorocaba – PUC RM Services, Neurologists, Patients Association	—	16.2	—	586.625	23° 19' S 47° 27' W
Peruchi <i>et al</i> 2004	1990 - 2004	Florianópolis - SC	MRI Services	44	12.2	8.9 – 16.4	6.248.436	27° 30' S 48° 30' W
Portela <i>et al</i> 2004	1999 - 2003	Distrito Federal	Unknown	128	5,85	4.9 – 7.0	14.058.094	15° 46' S 47° 55' W
Lopes <i>et al</i> 2005	2005	Londrina - PR	Unknown	178	14,84	12.7 – 17.2	506.701	23° 20' S 51° 10' W
Dias and Melges 2006	2006	Marília - SP	Clinics Hospital of Marília	72	6,04	4.7 – 7.6	216.745	22° 12' S 49° 56' W
Fragoso and Pers 2007	2005	Santos - SP	Reference Center of MS, APEMBS	65	15,54	12.0 – 19.8	419.400	23° 56' S 45° 20' W

Grzesiuket <i>et al</i> 2008	2007	Cuiabá - MT	Neurologists / High-cost pharmacy	23	4,41	2.8 – 6.6	530.308	5° 35' S 56° 06' W
Ribeiro <i>et al</i> 2011	2008	Uberaba - MG	GEPEM / UFTM / AUAPEM	35	12,5	8.7 – 17.4	295.988	19° 45' S 47° 55' W
Fragoso and Brooks 2012	2010	Santos - SP	Reference Center of MS, APEMBS	—	15,5	—	419.400	23° 56' S 45° 20' W
Lana-Peixoto <i>et al</i> 2012	2001	Belo Horizonte - MG	Medical records from CIEM (UFMG), neurologists; NL Department from UGMG, NL Department from UFMG, largest general hospital in the area, MRI services, Patients Association, Pharmacy Registration from the Department of Health	409	18,1	16.4 – 19.9	19.597.330	19° 55' S 43° 56' W
Pereira <i>et al</i> 2012	2012	Região Sul Fluminense - RJ	Neurologists from the region, Lagoa Hospital	51	5,1	3.8 – 6.7	1.000.000	22° 31' S 44° 6' W
Lacativa <i>et al</i> 2012	2012	Rio de Janeiro - RJ	Lagoa Federal Hospital, Federal Hospital State Servers, Clementino Fraga Filho University Hospital	1026	20,0	18.8 – 21.2	6.323.037	22° 57' S 43° 12' W
Finkelsztejn <i>et al</i> 2014	2013	Santa Maria - RS	Medical Records, General Hospitals, MRI clinics, MS Patients Association from Santa Maria	71	27,2	21.2 – 34.3	261.031	29° 41' S 53° 48' W

3.1 Southeast Region.

Its population consists mostly of whites, 56.7%. It extends between 15° and 25° south latitude, covering a vast area of approximately 1.000.000 km² and, almost entirely, it has a tropical climate (Sant'Anna Neto, 2005).

Thirteen studies were carried out in this region. In the State of São Paulo seven MS prevalence studies were identified, being two in the city of São Paulo. In the first study in 1990, MS cases were defined according to the criteria of Poser *et al* and the prevalence rate was 4.27/100,000 inhabitants (Callegaro *et al.*, 1992). This same group conducted a new study seven years later, getting a prevalence of 15/100,000 inhabitants (Callegaro *et al.*, 2001).

Five other studies were found in cities in the interior of São Paulo State in Southeastern Brazil. In the city of Sorocaba was found a prevalence rate of 16.2/100,000 inhabitants in 2003 (Gama *et al.*, 2004). The city of Marília presented a prevalence rate of 6.04/100,000 inhabitants (Dias and Melges, 2006). In the city of Santos, the prevalence rate found in the first study was 15.54/100,000 inhabitants in

June 2005. Using the same search criteria and selection, a new work was performed five years after, where it was found the rate of 15 /100,000 inhabitants, in other words, virtually no variation (Fragoso and Pers, 2007; Fragoso and Brooks, 2012). In the city of Botucatu, the study showed a prevalence rate of 17/100,000 inhabitants (Rocha et al., 2002).

In the State of Rio de Janeiro, the first study conducted in a service of demyelinating diseases of a Federal Hospital found a prevalence rate of 5/100,000 inhabitants in 1999 (Alvarenga et al., 2000). A new study was conducted in three federal public hospitals in 2011, and found a prevalence rate of 20/100,000 inhabitants. In the city of Vassouras a prevalence of 3.18/100,000 inhabitants was found in 2002 (Borgo et al., 2004). Still in this region of the State, it was conducted a more recent study which was found a prevalence of 5.1/100,000 inhabitants in 2011 (Pereira et al., 2012).

In the State of Minas Gerais were found two studies of prevalence; the first held in the State capital, Belo Horizonte found a prevalence rate of 18.1/100,000 inhabitants in 2001 and the second, held in the city of Uberaba showed a rate of 12.5/100,000 inhabitants in 2008 (Lana-Peixoto et al., 2012; Ribeiro et al., 2011).

3.2 The Midwest.

The Midwest region covers an area of 1.606.371, 5 Km². According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, 2010), the Midwest has 14,050,340 inhabitants. From these 50.6% are brown. It has a Tropical Brazil Central climate (IBGE, 2010).

In this region were found three prevalence studies, one conducted in the Federal District found a prevalence rate of 5.85/100,000 inhabitants in 2003 (Portela et al., 2004). Another study, conducted in the city of Cuiabá, in Mato Grosso state, described a prevalence rate of 4.41/100,000 inhabitants (Greziuk et al., 2008).

3.3 The Southern Region.

Its total population is 27,386,891 inhabitants and 78.5% consists of whites (IBGE, 2010). Excepting Paraná north parts, the territory of the South Region belongs to Climate Zone Temperate of South. It is located between the Tropic of Capricorn and the Arctic Circle.

In the southern region were found three studies on MS prevalence. In Florianópolis, Santa Catarina State was described a prevalence rate of 12.2/100,000 inhabitants in 2004 (Peruchi et al., 2004). Another study was conducted in the city of Londrina, Paraná State, and presented a prevalence rate of 14.84/100,000 inhabitants (Lopes et al. 2005). The latest study, conducted in the city of Santa Maria, Rio Grande do Sul, found the highest prevalence rate among all other published studies, a prevalence of 27.2/100,000 inhabitants. (Finkelsztejna et. al., 2014).

3.4 The Northeastern Region.

It has a population of 53,081,950 inhabitants, mostly made up of brown, 62.7%. The climate is tropical equatorial zone (IBGE, 2010).

In this region, only one study on prevalence was found in the city of Recife, capital of Pernambuco State, held in 2002; in the study, a rate of 1.36/100,000 inhabitants was found.(Ferreira et al., 2004)

3.5 Northern Region:

No study was found in this region.

Figure 2: Brazil Regional Division and cities where the studies were carried out



Search: Adapted from IBGE 2010.

The Studies of prevalence of MS in Brazil show considerable heterogeneity ($I^2 = 99.2$; $\tau^2 = 0.61$; $p < 0.001$). A positive correlation was found between the latitude of study location and prevalence of MS ($r^2 = 0.54$; $p = 0.02$).

Figure 3 shows the upward trend in the prevalence of MS. The dotted line indicates the linear regression and continuous line is a smooth spline indicates an upward trend in the prevalence rate. The diameters of the circles of each study are proportional to the inverse of the corresponding standard errors in the meta-regression. The larger circles are more influential in the meta-regression.

Figure 3: Correlation prevalence of MS versus latitude of study location.

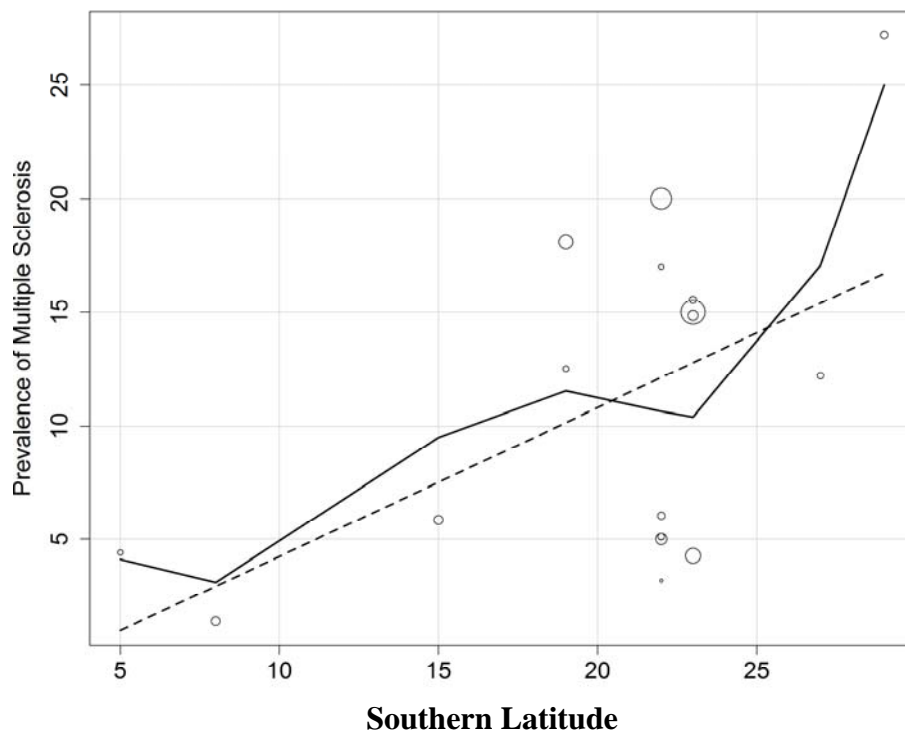
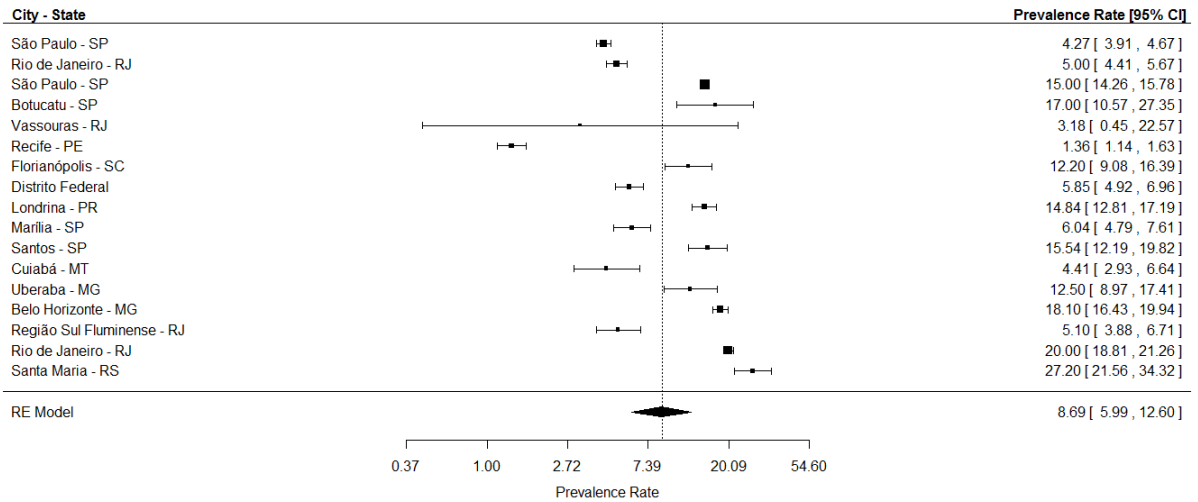


Figure 4 shows the prevalence of MS in Brazil with corresponding 95% confidence intervals in the individual studies and based on a random-effects model. The results showed an overall prevalence of 8.69 (95% CI: 6.0 - 12.6) per 100,000 inhabitants.

Figure 4: MS prevalence in Brazil with 95% confidence interval



The simple meta-regression showed association between the prevalence of MS and latitude of study location (OR = 1.09; 95% CI: 1.04 – 1.14), ethnic composition (% White) (OR = 1.03; 95% CI: 1.01 – 1.05) and climate. The analysis shows residual heterogeneity $\tau^2 = 0.25$ ($p < 0.001$) for the prevalence of MS, suggesting that 57.4% of total heterogeneity can be accounted for by including the latitude of the study location, ethnic composition (% White) and climate (**Table 2**).

The test for residual heterogeneity is significant (LRT = 1,354.8, $df = 12$, $p < 0.01$), possibly indicating that other moderators not considered in the model are influencing the prevalence of MS in Brazil.

Table 1: Univariate and multiple meta-regression models

Variables	VAF	Univariate meta-regression models			Multiple meta-regression models			
		OR	95% CI	p	VAF = 57.4%			
					OR	95% CI	p	
Latitude of study location	43.6%	1.09	1.04 – 1.14	0.00	1.04	0.96 – 1.12	0.38	
Ethnic Composition (% White)	34.6%	1.03	1.01 – 1.05	0.00	1.00	0.97 – 1.04	0.83	
Climate (base line: Central tropical)	Temperate	52.2%	1.94	0.98 – 3.83	0.06	1.41	0.59 – 3.40	0.44
	Tropical Equatorial		0.55	0.05 – 0.46	0.00	0.26	0.07 – 0.88	0.03

VAF = variance accounted for; OR = odds ratio; CI = confidence interval

4. DISCUSSION

It is estimated that MS affects 2.5 million people worldwide, with an estimated average prevalence of 30 / 100,000 inhabitants (range 5-80) (WHO, 2008).

The epidemiology of multiple sclerosis has been widely studied in developed countries, particularly in areas known for their high prevalence. These areas are located in the northern and southern latitudes of Ecuador (Corona, 2006). This fact leads us to the hypothesis of a latitudinal gradient and also, that environmental factors are related to the disease (Diaz et al, 2012).

There is also the fact that these areas of greatest frequency of MS reflect the ethnic influence on the risk of the disease, because they are made mostly by white and rarely they involve Amerindians, Chinese, Japanese and African blacks. Thus, reinforcing the hypothesis that there is a genetic component to justify the observed frequency of default (Rosati, 2001).

The areas with the highest prevalence of MS owned by North European Caucasian populations and their descendants peoples (USA, Canada, Australia and New Zealand). This fact can be attributed to the spread of genetic susceptibility to MS by the Vikings, who have spread across Europe, settling in Normandy, Sicily and Southern Italy (Poser, 1994).

Other factors may also have influenced such distribution are: the correlation between MS and UV radiation, vitamin D levels and the daylight duration (Diaz et al, 2012).

However, there is a lack of epidemiological information in much of the world, especially in South America (Corona and Roman, 2006). Opposed to these data,

there are growing epidemiological evidence indicating an increased prevalence of multiple sclerosis in areas previously considered as low risk in Latin America (Corona and Roman, 2006), thus justifying the pursuit of real knowledge prevalence rates in these regions, previously considered as a low prevalence, as is the case of Brazil.

In the last two decades we have witnessed significant improvements in the quality of research in Latin America (Melcon et al., 2012).

This is the first systematic national review which aims to gather and analyze the work of prevalence of multiple sclerosis made in Brazil. The Brazil features a large territorial extension, which diversifies geographical, demographic and historical aspects of regions and of Brazilian population. It was observed, with this heterogeneity, a great variability in the values found at maximum and minimum prevalence rates relating to studies conducted in the country, where the minimum rate was 1.36/100,000 inhabitants, found in the Northeastern region, and the largest was 27.2/100,000 inhabitants, found in the Southern region. Then we observed an average prevalence of 8,69/100.000 inhabitants (95% CI: 6,0 – 12,6). From the Southeast region came the most contributed studies of prevalence; from nineteen studies found, 13 were from this region.

With regard to the methodologies employed, the studies adopted a sectional drawing, using data from sources such as: hospitals, information from neurologists, MRI services, patients associations, reference centers and high-cost pharmacy. What varied in these studies was the number of sources used by each author. Most authors used more than one source for data collection. No study used the capture-recapture method, which has already been used in several countries in Latin America, such as Uruguay (Ketzoian et al., 1999), Argentina (Cristiano et al., 1999; Melcon et al., 2008), Colombia (Sanchez et al., 2000) and Peru (Vizcarra-Escobar et al., 2009). This method is effective in studies of diseases with low prevalence, whose goal is to estimate the size of a population using information from overlapping lists. In this method, the size of the list consisting of separate sources and overlapping patients with MS in more than one list, are important to estimate the total number of patients. The most important limitation of this method is the effect of dependency between the sources, which produces bias (Hook and Regal, 1995).

The first study on MS prevalence in Brazil was carried out in early 1990, in the city of São Paulo, where it was found a rate of 4.2/100,000 inhabitants. This result was considered low, especially because there is, in this specific population, a large

proportion of descendants of immigrants from Northern Europe, where the prevalence of it is considered high (Callegaro et al., 1992). A new study by the same group seven years later, using the same diagnostic criteria, obtained a prevalence of 15/100,000 inhabitants, a figure three times higher than that obtained in the first study. Such increase was attributed to the fact that it was used a more detailed methodology for the acquisition of cases and to an improvement of diagnosis and treatment (Callegaro et al., 2001). This fact did not occur in the city of Santos, where two studies, in a five-year interval, were carried out and found similar prevalence rates: 15.54/100,000 inhabitants in 2005 and 15.50/100,000 inhabitants in 2010. This result was attributable to the use of the same methodology (Fragoso and Pers, 2007; Fragoso and Brooks, 2012). Still in the State of São Paulo, three more works were found with prevalence rates that ranged from 6.04/100,000 inhabitants to 17/100,000 inhabitants (Gama et al., 2004; Dias and Melges, 2006; Rocha et al., 2002).

In the State of Rio de Janeiro, the first research was done in a referral hospital, where it was found a prevalence rate of 5/100,000 inhabitants (Alvarenga et al., 2000). Twelve years after this first record in Rio de Janeiro, another study was conducted, this time extending the sources, which consisted not only of a referral hospital, but two other Federal Hospitals for reference in the city, finding, that time, a prevalence rate of 20/100,000 inhabitants. This increase four times larger in the number of patients diagnosed with multiple sclerosis in Rio de Janeiro, in the last decade, must be assigned to the deployment of other reference centers of multiple sclerosis in other public hospitals, where high-cost drugs for the treatment of MS are provided by the Ministry of Health (Lacativa et al., 2012). Two surveys in South Fluminense region of the State of Rio de Janeiro were performed; the first, held in 2002, a rate of 3.18 / 100,000 inhabitants was found and the second, held in 2011, a rate of 5.1 / 100,000 was found, also demonstrating an increased prevalence attributed to the creation of specialized centers to treat these patients with MS, composed of specialists with training in neuroimmunology and the introduction of MRI services. Furthermore, the study was expanded to other cities in the region, allowing increased sampling (Borgo et al, 2004; Pereira et al, 2012.).

The Midwest region and the southern region contributed with two and three studies, respectively, being the southern region the highest prevalence rate found.

Referring to the Northeast region only one study was included, this with the lowest prevalence rate observed among the other works. This may be related to the

geographical location of the region, presenting at latitude of 8 ° 04' S, being the region closer to the Equator and having the largest population of blacks and browns of the country, as well as the Northern region. The Southeast and the South have a higher concentration of whites, which follows the historical pattern of occupation of the country (IBGE, 2010). But we have to take into account the information to classify the ethnic/racial component and skin color of the population provided by the IBGE census are given for each Brazilian the census: they call themselves white, black, brown, yellow. Although the term caucasian, african descent and Latin are used in epidemiological studies worldwide, the broad mixture which is characteristic of the Brazilian population, makes us think that these race / skin color groups are not homogeneous.

Analyzing the variables prevalence, latitude, climate and race / color of the different regions population, we can see that the lowest prevalence rates recorded by this systematic review were found in Recife, a city belonging to the northeastern region. This region has low latitude due to its proximity to the equator, the climate is Tropical Equatorial Zone, its population is made up of most of brown. Opposing to this, the largest prevalence region was the southern region, in the city of Santa Maria which is located in the largest latitude among the other cities studied. It has a temperate climate, made mostly of white. In other words, for increase one degree in the latitude we expect a 9% increase in the odds of the prevalence rate of MS. For one degree in the proportion of white people we expect a 3% increase in the odds of the prevalence of MS.

Estimating the MS prevalence is still a challenging task (Melcon et al., 2012). Many methodological limitations still exist, such as: absence of uniformity in study designs, poorly defined and heterogeneous population, diagnostic criteria, scant participation of neurologists and often unavailable image methods, which can cause important distortions of the results (Melcon et al., 2012). These limitations were also observed in Brazilian studies gathered here in this review.

This study complements the epidemiological studies about MS which have been conducted worldwide to estimate the magnitude and burden of this disease. The data of this publication demonstrated the geographical distribution of MS in Brazil. Prospective epidemiological studies, with more reliable methodologies, in more cities across country and covering all Brazilian regions may permit a better

understanding of the prevalence of MS and the clarification of the profile of this disease in Brazil.

5. REFERÊNCIAS

Abad, P.; Perz, M.; Castro, E. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. **Neurologia**, 25:309-313, 2010.

Alvarenga, R. M. P.; Santos, C. M. M.; Vasconcelos, C. C. F. *et al.* Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro. **Rev.Neurol.**,156:159-160, 2000.

Araujo, P. M. Available at:<http://www.historia-do-brasil-os-povos-no-brasil-miscigenacao>. Accessed on: 7 jan 2013.

Borgo, E. P.;Renna Junior, N.; Tavares, L. M.; Alves, L.; Tavares, H. M.; Papais-Alvarenga, R. M.; Alvarenga, H. Prevalence of Multiple Sclerosis in Vassouras – RJ – Brazil. **Arq.Neuropsiquiatr.**, 62(supl.2):90, 2004.

Callegaro,D.; DeLolio, C. A.;Radvany, J.;Tilbery, C. P.;Mendonça, R. A.;Melo, A. C. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. **Neuroepidemiology**, 11:11-14,1992.

Callegaro, D.;Goldbaum, M.;Morais, L.*et al.*The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997.**Acta Neurol.Scand.**,104:208-213, 2001.

Compston, A.; Coles, A. Multiple Sclerosis. **Lancet**, 25, 372(9648):1502-17,Oct. 2008.

Cristiano, E.; Patrucco, R.; Garcea, O.*et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Argentina, using the capture-recapture method. **Neurology**, 52:438,1999.

Cristiano, E.;Patrucco, L.; Rojas, J.A Systematic review of the Epidemiology of Multiple Sclerosis in South America.**European Journal of Neurology**, 15, 12:1273-1278, Dec 2008.

Corona, T.;Román, G. C. Multiple Sclerosis in Latin America.**Neuroepidemiology**, 26:1-3,2006.

De laMaza, F. M.; Arrambide, G. G. Prevalencia de sclerosismultiple em El Municipio de San Pedro Garza Garcia, Nuevo León. **Avances**, 3:7-10, 2006.

Dias, E.;Melges, L. D. M. Multiple Sclerosis: A prevalence study in the São Paulo Midwestern state. **Arq.Neuropsiquiatr.**, 64(supl.1):132,2006.

Diaz V., Barahoana J. ,Antinao J. , Quezeda R., Delgado I. , Silva C. , Guiloff R. Incidence of Multiple Sclerosis in Chile. A hospital registry study. **Acta Neurol Scand**: 2012: 125: 71-75.

Ferreira, M. L. B.; Machado, M. I. M.; Vilela, M. L.; Guedes, M. J.; Ataíde Jr., L.; Santos, S.; Laurentino, S. G. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com

seguimento de 15 anos no Centro de Referência de do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 62:1027-1032, 2004.

Finkelsztejn, A.; Lopes J. S.; Noal J; Finkelsztejn J.M. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**72, 2014.

Fragoso, Y. D.; Brooks, J. B. B. The prevalence of Multiple Sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo,70:7, Jul 2012.

Fragoso, Y. D.;Pers, M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the city of Santos, SP. **Rev Bras Epidemiol.**, 10:479-482,2007.

Frohman, E.;Racke, M.;Raine, C. Multiple Sclerosis – The Plaque and the pathogenesis.**N. Engl. J. Med.**, 354:942-55, 2006.

Gama, P. D.;Trigo, L. X.; Andrade, C. R. R.; Sala, C. R. Epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Sorocaba, Brazil. **Arq.Neuropsiquiatr.**, 62(supl.1):13, 2004.

Grzesiuk,A. K.;Siqueira, H. F.; Da Silva, N. M.*et al.* Prevalência de esclerose múltipla na cidade de Cuiabá – 2007. **O Dendrito**, 3:35-37, 2008.

Hook, E. B.; Regal, R. R. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. **Epidemiologic Reviews**,17:243-264, 1995.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico de 2010.** Resultados do Universo. 2012. Available at: <http://www.ibge.gov.br>. Accessed on: 25 jan 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Brasil Clima e Relevô, 2012.** Accessed on: 20 jan 2015.

Ketzoian, C.;Oehninger, C.;Alcantara, J.*et al.* Estudio de la prevalência de La esclerosis multiple em Uruguay. **Acta Neurol.Coloma**, 15:6,1999.

Koch-Henriksen, N. Sorensen, P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **Lancet Neurol**, 9(5): 520-32, may 2010.

Kurtzke, J. Epidemiologic contribution to Multiple Sclerosis. **Neurology**, 30,7(2):61-79, Jul 1980.

Lacativa, C. M. S.; Naylor, R.*et al.* Multiple Sclerosis in the city of Rio de Janeiro. LACTRIMS 2012. Abstracts of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil: November 2012. **Multiple Sclerosis Journal**, 18(S5):1850,2012.

Lana-Peixoto, M. A.;Frota, E. R.; Campos, G. B.; Monteiro, L. P. Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. The Prevalence of Multiple Sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arq.Neuropsiquiatr.**,70(2):102-7, Feb 2012.

Lopes, L.; Kaimen-Maciel, D. R.; Lavado, E. L.; Medeiros, M.; Rocha, F. H. B.; Prado, G. A. R.; Oba, L. Perfil epidemiológico dos pacientes com esclerose múltipla atendidos no Hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina: análise de 178 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, (supl. 1):19-20, 2005.

Lowis, G. W. Ethnic factors in multiple sclerosis: a review and critique of the epidemiological literature. **Intern. J. Epid.**, 17:14-20, 1988.

Melcon, M.; Gold, L.; Carra, A. *et al.* Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, 14:656-662, 2008.

Melcon, M. O.; Melcon, C. M.; Bartoloni, L.; Cristiano, E.; Duran, J. C. *et al.* Towards establishing MS prevalence in Latin America and Caribbean. **Multiple Sclerosis Journal**, 19:145-152, Apr 2012.

Noseworthy, J.; Lucchinetti, C.; Rodríguez, M.; Weinshenker, B. Multiple Sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, 343:938-52, 2000.

Pereira, A. B. C. N. G.; Costa, F. F. C. *et al.* Epidemiological Study on Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica in SulFluminense Region in Rio de Janeiro State – Brazil. LACTRIMS 2012. Abstracts of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil: November 2012. **Multiple Sclerosis Journal**, 18(S5):1837, 2012.

Peruchi, M. M.; Lin, K.; Eckeli, A. L.; Dach, F. *et al.* Clinical and Demographic Characteristics of Multiple Sclerosis in Florianópolis, SC, Brazil. **Abstracts XXI Brazilian Congress of Neurology**, p.171, 2004.

Portela, L. B. B. B.; Andrade, T. V. F.; Borralho, W. M.; Ximenes, W. N.; Dias-Tosta, E. Epidemiologic study of the multiple sclerosis in the Distrito Federal, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr**, 62(supl.2):170, 2004.

Poser, C. The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. **Ann. Neurol**, 36 Suppl 2:S231-43, dez. 1994.

Programme Of The United Nations For Development (UNDP). Available at: <http://www.pnud.org.br> Accessed on: 20 Feb 2015.

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet].

Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012.

Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Multiple Sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 69(2-A):184-187, 2011.

Rivera-Olmos, M.; Avila, M. C. Esclerose Múltipla em Latinoamérica. Son los criterios de McDonald realmente aplicables? **Revista Mexicana de Neurociencias**, 2007.

Rocha, F. C.; Herrera, L. C.; Morales, R. R. Multiple Sclerosis in Botucatu, Brazil; a population study. **Multiple Sclerosis**, 8:S41, 2002.

Roman, G., Castellano-Mateus, P.: Multiple sclerosis. In Feifin, VL, Bennett, DA (eds): **Handbook of Clinical Neuroepidemiology**. New York, Nova Science Publishers, 2007, pp 557-572.

Rosati, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. **Neurol Sci.**,22:117-139, 2001.

Sanchez, J. L.; Aguirre, C.; Arcos-Burgos, O. M.*et al.* Prevalencia de La esclerosis multiple em Colombia. **Rev.Neurologia**,31:1101-1103, 2000.

Sant'Anna Neto J.L. Decálogo da Climatologia do Sudeste Brasileiro. **Revista Brasileira de Climatologia**, v1, 2005.

Stijnen, T., Hamza, T. H., & Ozdemir, P. (2010). Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Statistics in Medicine*, 29(29), 3046–3067.

Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metaphor Package. *J Stat Softw* [Internet]. August 2010;36(3).

Vizcarra-Escobar,D.;Kawano, C. J.;Castañeda, B. C.*et al.* Prevalencia de esclerosis multiple em Lima, Perú. **Rev.Med.Hered.**, 2:146-150,2009.

Wade, B. J. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale. **Mult Scler Int.**, 2014:124578. doi: 10.1155/2014/124578. Epub 2014 Feb 16.

World Health Organization, Multiple Scleroses International Federation. Atlas – Multiple Sclerosis resources in the world, 2008.

APÊNDICE C - *Prevalence of multiple sclerosis in the city of Volta Redonda - Rio de Janeiro, Brazil - using the capture recapture method* (Artigo submetido à revista Neuroepidemiology)

**PREVALENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE CITY OF VOLTA REDONDA -
RIO DE JANEIRO, BRAZIL- USING THE CAPTURE-RECAPTURE METHOD**

**Ana Beatriz CALMON^{1,2}, Fernanda PEREIRA^{1,3}, Benoit MARIN^{4,5,6}, Pierre-Marrie
PREUX^{4,5,6}, Regina Papais ALVARENGA^{1,7}**

Affiliations:

- (1) Department of Neurology - Programa de Pós –Graduação em Neurologia da
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (PPGNEURO), Rio de
Janeiro, Brazil
- (2) Department of Neurology - Univ. Severino Sombra, Vassouras, Brazil
- (3) Department of Neurology - Neuroclínica, Volta Redonda, Brazil
- (4) INSERM, U1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France
- (5) Univ. Limoges, UMR_S 1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of
Neuroepidemiology and Tropical Neurology -, CNRS FR 3503 GEIST, F-
87000 Limoges, France
- (6) CHU Limoges, Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie
de la Recherche, F-87000 Limoges, France.
- (7) Department of Neurology – Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro,
Brazil

Corresponding author: Ana Beatriz Calmon

Department of Neurology - Programa de Pós –Graduação em Neurologia da
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (PPGNEURO), Rio de
Janeiro, Brazil

Address: Rua Mariz e Barros no 775 Tijuca – Rio de Janeiro – Brazil

Phone Number: +552122642123

e-mail address: anacalmon @uol.com.br

Number of figures: 2

Number of tables: 3

Keywords: - Prevalence; Multiple Sclerosis; Capture-Recapture; Brazil

ABSTRACT

Background: Multiple Sclerosis prevalence in Latin America was estimated in some regions ranging from 0.75 to 30/100000. The reasons for variation in rates of prevalence around the world still are not clear, but there are environmental and genetic explanations for this fact. This study aim was to estimate MS prevalence in Volta Redonda, Brazil.

Method: Three sources of cases ascertainment were used and the method of capture-recapture was applied for assessing corrected prevalence in the city of Volta Redonda in November, 2012. Capture-Recapture method uses data from incomplete lists and allows calculating the number of unregistered cases. Data were analyzed using a log-linear model.

Results: It was found a total of 40 MS cases by withdrawing overlaps of sources and it was estimated a number of 40 cases (95% CI 13.5-118.8) not detected by the sources. The corrected prevalence of MS was, then, 30.7/100,000.

Conclusion: Our study was the first in Brazil using the capture-recapture method to assess the prevalence of MS, demonstrating the highest prevalence rate so far in Brazil. It is necessary to perform other similar studies and in other regions of the country using the same method for a better evaluation of the true prevalence of MS our country.

INTRODUCTION

Kurtzke, in his publication in 1975, ranked world regions according to prevalence of Multiple Sclerosis (MS) in areas of low prevalence below 5 cases, medium prevalence 5-30 cases and high prevalence over 30 cases per 100,000 inhabitants, respectively. This way, he demonstrated that MS presents a heterogeneous prevalence, having been evidenced a latitudinal gradient [1]. The prevalence is higher in Northern Europe, in South Australia and in the central part of North America [2]. The lowest prevalence was observed in Asia and Africa [3]. The reasons for the variation in both prevalence and incidence around the world are not yet well understood [4]. There are environmental and genetic explanations that are described and both factors may play a role in these changes [3,5]. Other factors are, for example, the different methods used in the studies, better awareness of the disease by general public over time and improving the tools used for diagnosis. They allowed an early diagnosis, increase in quality of life and patient care, providing them an increase in their life expectancy. This led to an increase in the number of cases alive [6] and then of prevalence.

Geographical and population differences, and even the structure of health services make prevalence studies conducted worldwide hard to be compared [7].

Studies on epidemiology of MS performed in Latin America have revealed low to average prevalence of the disease in this region [8-11]. Brazil is a country of great territorial extension, with diversified geographical, demographic and historical aspects of the regions and Brazilian population.

It is located between latitudes $5^{\circ} 16' 20''$ N and $33^{\circ} 44' 42''$ S. [12]. The prevalence rates found in studies conducted in the country [13-31] ranged from 1.36/100,000 inhabitants in Recife [18] to 27.2/100,000 inhabitants in the city of Santa Maria, Rio Grande do Sul [31]. In all these studies only crude data were used for the calculation of prevalence and no data of incidence was calculated.

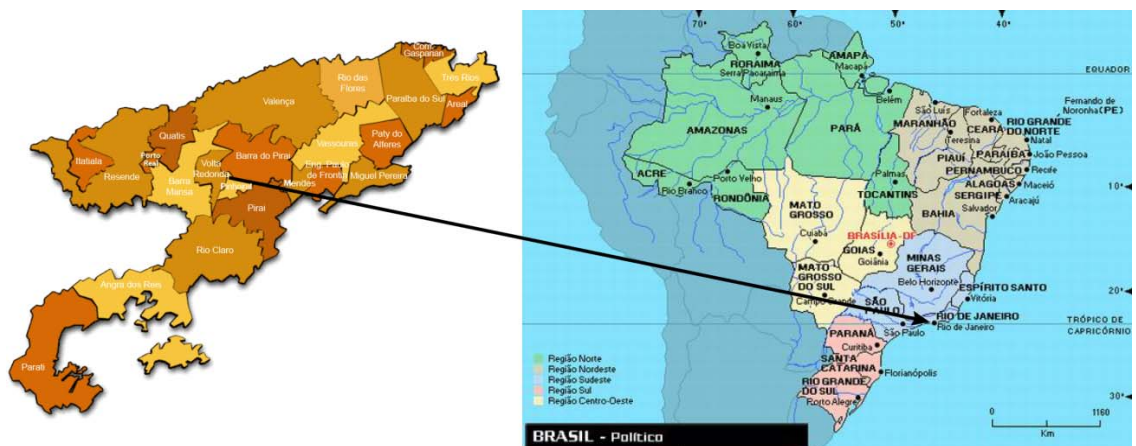
The objective of this study was to determine the prevalence of MS in Volta Redonda, which belongs to South Fluminense Region of Rio de Janeiro State, Brazil, using multiple sources of case ascertainment and capture-recapture method.

METHODS

Search location

Volta Redonda is a Brazilian municipality located in Paraíba Valley microregion within the South Fluminense mesoregion in the state of Rio de Janeiro (Figure 1). It is also known as the "Steel City". It is located at 22° 29 ' 00" South latitude and 44° 05 ' 00" West longitude, at an altitude of 390 meters. It is cut by the Paraíba do Sul River, which flows from West to East, being the main source of supply of the municipality and also responsible for its name, due to a geographical feature in its course. In Volta Redonda there is the Companhia Siderúrgica Nacional (CSN), Latin America's biggest steelmaker. Currently, its economy, despite still being anchored in the industry, is diversified focusing largely in the areas of trade and services.

FIGURE 1



Volta Redonda located in South Region of Rio de Janeiro and Brazil

The city is bounded by the municipalities of Barra Mansa (North, Northwest, West and Southwest), Barra do Piraí (Northeast), Pinheiral and Piraí (South and East), and Rio Claro (South).

It occupies an area of 182.483 km², being 54 km² in urban region and 128 km² in countryside. The population estimating by inter-census held in 2012 the population was of 260,180 inhabitants, making it the largest city in Southern Region of Rio de Janeiro and the third largest in the State.

Economic center of South Fluminense, Volta Redonda is a strategic area standing 310 km from São Paulo (the largest metropolis in Brazil and throughout the Southern hemisphere) and 125 km from Rio de Janeiro (the second largest national metropolis and capital of Rio de Janeiro). It is also close to cities-pole of other regional States, such as Juiz de Fora (180 km) and São José dos Campos (220 km), and other important cities like Angra dos Reis (85 km), Taubaté (180 km), Petrópolis (170 km), Resende (47 km), Cabo Frio (280 km), among others.

It displays a Human development Index (HDI) of 0.815 (2000 data), considered "high" in accordance to the criteria of the United Nations Development Program – UNDP [32].

The study was conducted having November 2012 as prevalence month.

Ascertainment of cases

The tracking was conducted through three sources.

The first source, S1, information from neurologists from Volta Redonda.

The second source, S2, was the “clinical environment database”, of the reference centers in Multiple Sclerosis from Rio de Janeiro city, this database is coordinated by experts in Neuroimmunology, able to diagnose and treat demyelinating diseases such as Multiple Sclerosis, distributed among public institutions, universities and charities and philanthropic. Five hospitals contributed to this source: Hospital Federal da Lagoa, Hospital Universitário Garfreé Guinle, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Such database is maintained by reference centers, continuously recording data service, progress and outcome of cases including deaths.

The third source, S3, was registered as a dispensation of costly medicines for the treatment of Multiple Sclerosis, from Municipal Health Secretariat of Volta Redonda, where should be included the ICD 10: G35.

For the study purpose, all MS patients were reviewed and they were still living in Volta Redonda and alive on the date of the study prevalence in November 2012. All cases were confirmed by at least one of the authors.

Classifications and definitions

The cases had been previously diagnosed by attending physicians of each patient. To be included in the study all cases must have been defined through the Poser diagnostic criteria and/or McDonald and should reside in the city.

Ethics

The study is part of a Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis project in Rio de Janeiro State, having been sent to the Ethics Committee and Research and approved. CAAE: 08822513.9.0000.5258.

Data collection

The first data were recorded on a form filled out manually by the author. For each case, clinical and demographic data were collected, including: full name, date of birth, source, sex, ethnicity, start year (first outbreak), clinical form, age of onset. The data relating to the history of the patients were available from the sources 1 and 2.

Data analysis

Crude prevalence was calculated as the number of MS cases divided by the total number of subjects living in the area of interest for the date of prevalence study. It was calculated the MS incidence in 2012 based on the date of the disease first outbreak. 95% confidence interval were calculated based on exact method.

A capture-recapture method was used to assess the exhaustiveness of case ascertainment [33]. The total number of MS cases and the independence of different sources were estimated by log-linear model analysis under the Poisson distribution using proc GENMOD [34]. Estimated number of MS not identified by the 3 sources was estimated and 95% confidence intervals (95%CI) of the estimates were

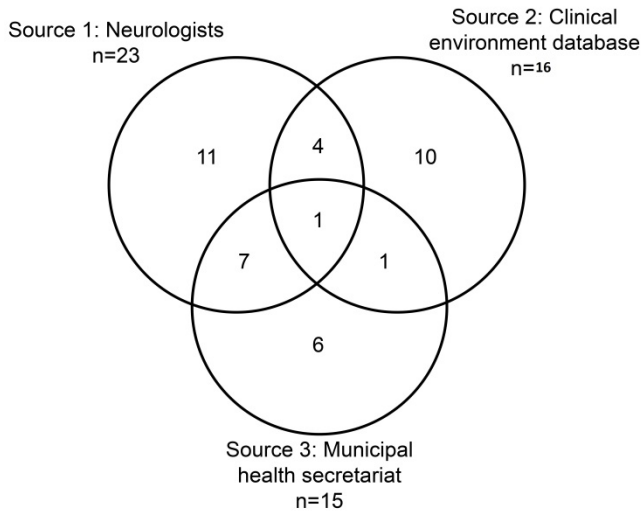
calculated using the likelihood ratio method. Regarding the three sources, the model considered best was that with the fewest interaction terms and that best fit the observed data (the lowest log-likelihood-ratio statistic: G^2 , Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC)) [35]. We also calculated the weighted BIC in which the estimate of each model is weighted using corresponding BIC [36].

RESULTS

Number of prevalent and incident MS cases

The multiple sources system for case ascertainment allowed us to identify 40 cases of people living in Volta Redonda in 2012. Source 1 (neurologists of the region) involving 10 neurologists, identified 23 cases; Source 2 (reference centers in Rio de Janeiro) involving following 5 centers: Hospital Federal da Lagoa (HFL), Hospital Universitário Garfreè Guinle (HUGG), Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSERJ), Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho Hospital (HUCFF) identified 16 cases. Source 3 (registration of dispensation of costly medicines for the treatment of Multiple Sclerosis from Municipal Health Secretariat of Volta Redonda) identified 15 cases. The final number of patients was 40 after the exclusion of overlaps (patients who appear in more than one list, Figure 2).

FIGURE 2



Venn Diagram with Three Sources

Socio-demographic data

The distribution of prevalent Multiple Sclerosis cases according to the social and demographic factors are described in Table 1.

From 40 cases, 28 were female (70%) and 12 male (30%); 29 (72.5%) were white and 11 (27.5%) were afros. According to the distribution of age, it was found that 55% were between 31 and 50 years old. By observing the age at onset of the disease, 65% had their first relapse before the age of 40. Regarding the clinical form, 36 patients, accounting 90% of cases presented the Relapsing-Remitting form.

Table 1: Distribution of MS patients according to their socio-demographic factors

Variables	n = 40	%
<i>AGE GROUP</i>		
10 – 20 years old	04	10.0
21 – 30 years old	00	00.0
31 – 40 years old	12	30.0
41 – 50 years old	10	25.0
Over 50 years old	13	32.5
<i>GENDER</i>		
Female	28	70
Male	12	30
<i>ETHNICITY</i>		
Whites	29	72.5
Afros	11	27.5
<i>ONSET AGE</i>		
0 – 20 years old	04	10.0
21 – 30 years old	09	22.5
31 – 40 years old	13	32.5
41 – 50 years old	07	17.5
Over 50 years old	03	7.5
<i>CLINICAL FORM</i>		
Relapsing - Remitting	36	90
Primary Progressive	03	7.5
Secondary Progressive	01	2.5

Prevalence

The observed crude prevalence and incidence rate were 15.3/100,000 inhabitants (95% CI 11, 1 – 21, 2).

Prevalence corrected by capture-recapture method

As shown in the cross matching of sources in Figure 2, only one case was reported simultaneously by all sources of information. Four cases were common to source 1 and source 2; 1 cases was common to source 2 and 3 and 7 cases were common to source 1 and 3. The records of 40 patients and their overlaps were used to thanks to capture-recapture method to compute the number of cases estimated as not identified by any source (Estimated n).The different log-linear models and the estimated n are summarized in Table 2. The best log-linear model was the model taking into account the interaction term between S1 (neurologists) and S3 (dispensation of costly medicines). The estimated number of individuals not identified by any source was 40 (95% CI: 13.5-118.8). Hence, the total number of MS cases corrected by Capture-Recapture was 80, 95% CI (53.5-158.8). The point estimate of MS prevalence in Volta Redonda in 2012 corrected by capture-recapture method was at 30.7/100,000 inhabitants (95% CI using capture-recapture estimates; 20, 4 – 61, 1). In **Table 3** there are the results of prevalence studies with crude data and with the capture-recapture method from other locations compared to our study.

TABLE 2

Estimation of the number of subjects of Multiple Sclerosis in Volta Redonda not identified by the three sources, log-linear models of capture-recapture

Models	G²	AIC	BIC	Df	Estimated n	95%CI
3 sources models						
S1 S2 S3 S1S2 S2S3 S1S3	0	37.1	36.8	0	23.6	(0.9-608.2)
S1 S2 S3 S2S3 S1S3	0.01	35.1	34.8	1	27.5	(7.5-101.0)
S1 S2 S3 S1S2 S1S3	0.66	35.8	35.5	1	60.0	(6.6-544.7)
S1 S2 S3 S1S2 S2S3	0.35	35.5	35.2	1	9.43	(2.7-32.6)
S1 S2 S3 S1S2	3.5	36.7	36.4	2	16.7	(5.5-50.31)
S1 S2 S3 S1S3*	0.9	34.0	33.7	2	40.0	(13.5-118.8)
S1 S2 S3 S2S3	1.9	35.0	34.7	2	15.6	(6.0-40.1)
S1 S2 S3	4.1	35.2	35.0	3	21.7	(9.4-49.9)
n Weighted BIC					28.3	

G²: deviance, AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, df: degree of freedom, Estimated n: estimated number of subjects not identified by the 3 sources, 95%CI: 95% confidence interval, S: source, S1: neurologists, S2: clinical environment database, S3: municipal health secretariat. * Best model based on AIC, interaction S1S3. P value = 0.073.

TABLE 3

Comparison of the current study with the study from Latin America

Location	Latitude/ Longitude	Observed prevalence /100000 inhabitants	Estimated prevalence by capture- recapture/100000	Ref.
Mexico				
San Pedro Garza Garcia	25°N 100°W	30		8
Guadalajara, DF, Puebla	96°N 106°W	1.5 – 13		
Cuba	21°N 80°W	10 – 25.5		8

Costa Rica	10°N 84°W		6	8
Panama	8°N 25° W	5.24		8
Colombia				
Antioqua,	4°N 10°N			
Caldas			3.2	8
Santander,	72°W 77°W		1.48 – 4.98	
Risaralda		0,1 – 2,21		
Bogotá	4°N 74°W	4.41		
Ecuador				
Quito	0,15°S 78°W	5		8
Guayaquil	2.15°S 79°W	2.2	5	
Cuenca	2.53°S 79°W	0.75		
Peru				
Lima	12°S 77°W		7.6	8
Brazil				
Recife				18
Cuiabá	8°S 34°W	1.36		26
Distrito Federal	5°S 56°W	4.41		21
Belo Horizonte	15°S 45°W	5.85		27
Uberaba	19°S 43°W	18.1		29
Rio de Janeiro	19°S 45°W	12.5		15 – 30
Vassouras /	23°S 46°W	4.27 – 15		17 - 28
Sulfluminense	22°S 43°W	3.18 – 5.1		
Marília				23
Botucatu	22°S 49°W	6.04		16
Sorocaba	22°S 48°W	17.0		19
Santos	23°S 47°W	16.2		24 -25
São Paulo	23°S 45°W	15.54 – 15.5		13 -14
Londrina	23°W 46°W	4.27 – 15.0		22
Florianópolis	23°W 47°W	14.84		20
Santa Maria	27°W 48°W	12.2		31
	29°W 53°W	27.2		
Chile	17°S 56°W	11.7		8

Uruguay	34°S 56°W		20.9	8
Argentina				
Buenos Aires	34°S 58°W		18.5	8
Patagonia	55°S 36°W	7	17.2	
*Volta Redonda	22°S 44°W	15.3	30.7	

DISCUSSION

The epidemiology of Multiple Sclerosis has been widely studied in developed countries, particularly in areas known for their high prevalence. These areas are located in latitudes North and South of the Ecuador, with a prevalence ranging from 80 to 300/100,000 inhabitants. However, there is a lack of epidemiological information in a large part of the world, especially in South America. Opposing to such data, epidemiological evidence are growing and they indicate an increase in the prevalence of Multiple Sclerosis in areas previously considered at low-risk, such as Latin America justifying therefore the pursuit of knowledge of prevalence data in these regions, previously considered as low prevalence ones, as is the case of Brazil.

In the last two decades there have been significant improvements in the quality of research in Latin America. However, estimating prevalence rates in these countries is still considered a challenging task. In the review of the studies there are still many methodological limitations, such as: absence of uniformity in study designs, poorly defined and heterogeneous population, diagnostic criteria, neurologists scarce participation and often unavailable image methods, which can cause important distortions of the results [8].

Brazil features a large territorial extension, which diversifies geographical, demographic and historical aspects of the regions and Brazilian population. In a literature review evaluating the MS prevalence of studies in Brazil there were found nineteen studies [13-31], being thirteen studies carried out in cities in the Southeast [13-17,19,23-25,27-30] three in the Southern Region [20,22,31], two in the Midwest [21,26] and one in the Northeast [18]. There was great variability in the values found at maximum and minimum prevalence rates related to the prevalence studies conducted in the country, where the minimum rate was 1.36/100,000 inhabitants, found in the Northeast Region [18], and the largest was 27.2/100,000 inhabitants, found in the Southern Region [31]. It showed an overall prevalence of 8.69 (95% CI: 6.0 – 12.6) per 100,000 inhabitants. The reasons for the variability in prevalence observed in Brazil might be related to (i) under diagnosis in poor rural areas, (ii) rates that are not adjusted for age or sex for example, (iii) wrong diagnosis and (iv) scarce skilled labor. Nevertheless we think that a major source of heterogeneity is related to variations in latitude, climate and ethnicity in the wide territory of Brazil [37].

Regarding to the methodologies employed, all Brazilian studies evaluated adopted a cross-sectional design, using raw data from sources such as: hospitals, information from neurologists, MRI services, patients associations, reference centers and high-cost pharmacy. What varied in these studies was the number of sources used by each author. Most authors used more than one source for the data collection. No previous study used the capture-recapture method, which has already been used in other Latin America countries, such as in Uruguay [38], Argentina [39,40], Colombia [41] and Peru [42]. Our study used the capture-recapture method with three sources of data.

The method of capture–recapture allows us to control the omitted cases, the theory behind the method is based on the degree of overlap between the different sources [43]. This technique can be employed in the field of epidemiology to obtain estimates of transmissible diseases and non-transmissible diseases in a relatively inexpensive and quick manner. Surveillance systems based on the use of this methodology represents a potential alternative to the monitoring of non-transmissible diseases in our country [44]. Capture-recapture methods are attempts to estimate or adjust the extent of incomplete investigation using information from overlapping lists of cases from different sources [33]. This method has demonstrated accuracy in estimates shown [45].

However the accuracy of capture-recapture analysis depends on the respect of the 6 hypothesis, they are: (i) Validity of diagnosis (all cases are true cases); (ii) clear geographical and time-scale coverage; (iii) absence of duplicates; (iv) population stability; (v) sources independence, (vi) homogeneous catchability.

As the premise that refers to independence between the sources it is important to highlight that the sources used in the clinical research often show some degree of positive dependence. This occurs when an individual found in the source A has greater chance to be captured by the source B than an individual that has not been captured by the source A. Positive dependence results in a greater degree of intersection and can lead to an underestimate of the population. There are also cases of negative dependence between sources. This occurs when an individual captured at source A has a great chance of not being captured at source B. Thus, resulting in a lesser degree of intersection, potentially leading to an overestimate [33,46]. In our study there was a positive dependency between sources 1 (neurologists) and the source 3 (dispensing register of high-cost drugs). This fact was

expected as the use of prescription drugs for MS is related to involvement of neurologists. The degree of dependence of the sources can be estimated and taken into account by log-linear analysis (as is the case here between Source 1 and Source 3) to obtain accurate estimates [44], but only in cases of multiple sources, if more than two sources [47].

Studies of diseases with low prevalence should be made using capture-recapture methodology, beyond that, suggesting that future studies should be made with this method [43,48].

In addition to the capture-recapture, other methods have been used for the estimation of prevalence, as the Back-calculation, the Bayesian [49], the maximum likelihood and the log-linear Regression [50].

Using the capture-recapture method we found a prevalence rate in 2012 of 30.7/100,000 inhabitants, being, then, the highest prevalence found in Brazil, resembling the highest prevalence found in Latin America, in San Pedro Garza Garcia in Mexico that was 30/100,000 inhabitants [51]. The method of capture-recapture indicated through these three sources of data that there was loss of 50% of the cases in the population. It may be possible because even having become a reference pole for the past four years preceding this study, there is still a lack of information and trained professionals to diagnose and treat this disease in the city of Volta Redonda. Comparing our study with two more studies also in South Fluminense Region we observed that our prevalence rate was significantly higher than the others. The first one held in 2002 in the city of Vassouras that found a prevalence of 3.18/100,000 inhabitants and the second held in 2011, which one has spread to other cities in the region, found a prevalence rate of 5.18/100,000 inhabitants. This increased prevalence can be attributed to the creation of specialized

nucleus to the MS patients' care, composed of specialists with training in neuroimmunology and the introduction of MRI services in the region and specifically in the city of Volta Redonda [17,28]. Another explanation for this highest value of prevalence found is undoubtedly the use of capture-recapture method and this correction of under ascertainment.

This fact is not unique to our study and it can be enjoyed in the literature where other studies which also used this method had higher results on the prevalence, such as the review of the prevalence of Huntington's Disease, held in Maryland (USA) in April 1980 (HOOK, 1992) where initially the investigation of non-duplicate cases found a total of 217 sick individuals. When the evaluation was made by the capture-recapture method it was observed that 24 to 41% of cases had not been identified [46]. Another example is from Malaga in Spain, where it was found a gross rate of MS prevalence of 53 cases per 100,000 inhabitants in 1994 and carrying out a new case search in 2008, but that time using the capture-recapture method, It found a prevalence rate of 125 / 100,000 [6].

CONCLUSION

This study complements the epidemiological studies about MS which have been conducted worldwide to estimate the magnitude and burden of this disease. For the first time in Brazil, it is conducted a study in prevalence with the capture-recapture method. The data submitted demonstrated the geographical distribution of MS in Brazil. Future epidemiologic studies of prevalence, using the capture-recapture method, must be carried out in more cities across country and covering all Brazilian regions and thus, allow a better understanding of the prevalence of MS and the clarification of this disease profile in Brazil.

ACKNOWLEDGEMENTS

The cooperation of neurologists from Sulfluminense Region, especially neurologists of Volta Redonda, neurologists from Multiple Sclerosis Reference Hospitals in the city of Rio de Janeiro and Volta Redonda Health Department (Pharmacy Dispensing High-Cost drugs) as follows is greatly appreciated:

Neurologists of Volta Redonda and Sulfluminense Region:

Ana Paula Leite Fernandes Caseira MD, Cláudio Manoel Brito MD, Edilberto Fernandes Miranda MD, Elder Machado Sarmiento MD, Juçara Correia Gomes da Silva MD, Marcelo Namen MD, Maria Adélia Barbosa Matheus MD, Renata Maria Teixeira Lengruher MD.

Multiple Sclerosis Reference Hospitals of Rio de Janeiro City:

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Soniza Vieira Alves Leon, MD

Valéria Coelho Pereira, MD

Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

Maria Clinete Sampaio Lacativa MD,

Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

Maria Lúcia Pimentel MD,

Volta Redonda Health Department:

Pharmacy Dispensing High-Cost drugs: Pharmaceutical Fernanda Soares Neves.

Universidade Severino Sombra - Vassouras:

Núcleo de Apoio à Pesquisa

Professor Carlos Eduardo Cardoso.

REFERENCES

1. Kurtzke JF: A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975;51:110-136.
2. Kurtzke JF, Page WF: Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology* 1997;48:204-213.
3. Kurtzke JF: Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci* 2000;21:383-403.
4. Cristiano E, Patrucco L, Rojas J. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol* 2008;15:1273-1278.
5. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
6. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A, Bustamante R, Tamayo JA, Romero F, Bravo M, Luque G, García L, Sanchís G, San Roman C, Romero M, Papais-Alvarenga M, de Ramon E: Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012;18:372-376.
7. Rosati G: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-139.

8. Melcon MO, Melcon CM, Bartoloni L, Cristiano E, Duran JC, Grzesiuk AK, Fragoso YD, Brooks JB, Díaz V, Romero García KM, Cabrera Gomez JA, Abad P, Islas MA, Gracia F, Diaz de Bedoya VF, Ruiz ME, Hackembruch JH, Oehninger C, Ketzoian CN, Soto A: Towards establishing MS prevalence in Latin America and Caribbean. *Mult Scler* 2012;19:145-152.
9. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, Calegario D, Corona T, Flores J, Garcia F, Macias-Islas, M, Correale J: The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler* 2013 19 (7):844-54.
10. Corona T, Román GC: Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2006;26:1-3.
11. Rivera-Olmos ,M.; Avila, M. C. Esclerosis Multiple em Latinoamérica. Son los critérios de McDonald realmente aplicables? **Revista Mexicana de Neurociencias**, 2007.
12. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: IBGE cidades. 2010. Available at: <http://ibge-cidades.gov.br>. Accessed 15 Jan 2013.
13. Callegario D, DeLolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendonça RA, Melo AC: Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992;11:11-14.
14. Callegario D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, Scaff M: The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
15. Alvarenga RMP, Santos CMM, Vasconcelos CCF et al: Multiple sclerosis in Rio de Janeiro. *Rev Neurol* 2000;156:159-160.
16. Rocha FC, Herrera LC, Morales RR: Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil; a population study. *Mult Scler* 2002;8:S41.

17. Borgo EP, Renna Junior N, Tavares LM, Alves L, Tavares HM, Papais-Alvarenga RM, Alvarenga H: Prevalence of multiple sclerosis in Vassouras – RJ – Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(Suppl 2):90.
18. Ferreira MLB, Machado MIM, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde Jr L, Santos S, Laurentino SG: Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de Referência de do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:1027-1032.
19. Gama PD, Trigo LX, Andrade CRR, Sala CR: Epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Sorocaba, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(Suppl 1):13.
20. Peruchi MM, Lin, J; Lin K, Eckeli AL, Dach F; Leal A G; Machado SCN, de Sá P N D., et al: Clinical and demographic characteristics of multiple sclerosis in Florianópolis, SC, Brazil. Abstracts XXI Brazilian Congress of Neurology, p.171, 2004.
21. Portela LBBB, Andrade TVF, Borralho WM, Ximenes WN, Dias-Tosta E: Epidemiologic study of the multiple sclerosis in the Distrito Federal, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(Suppl 2):170.
22. Lopes L, Kaimen-Maciel DR, Lavado EL, Medeiros M, Rocha FHB, Prado GAR, Oba L: Perfil epidemiológico dos pacientes com esclerose múltipla atendidos no Hospital das clínicas da Universidade Estadual de Londrina: análise de 178 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;X:19-20.
23. Dias E, Melges LDM: Multiple sclerosis: a prevalence study in the São Paulo Midwestern state. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(Suppl 1):132.
24. Fragoso YD, Pers M: Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10:479-482.

25. Fragoso YD, Brooks JB: The prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:562.
26. Grzesiuk AK, Siqueira HF, Da Silva NM, Catarino KCP, Martins PM: Prevalência de esclerose múltipla na cidade de Cuiabá – 2007. *O Dendrito* 2008;3:35-37.
27. Lana-Peixoto MA, Frota ER, Campos GB, Monteiro LP; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:102-107.
28. Pereira ABCNG, Costa FFC, Camargo S; Vasconcelos C C F; Alvarenga M P, Brito C M; Sarmiento E; Alvarenga R M P. Epidemiological study on multiple sclerosis and neuromyelittis optica in Sul Fluminense Region in Rio de Janeiro State – Brazil. LACTRIMS 2012. Abstracts of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil: November 2012. *Mult Scler* 2012;18(S5):1837.
29. Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB, Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Multiple Sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 69(2-A):184-187, 2011.
30. Lacativa M S, Naylor R,; Cagy M, Alves-Leon, S V; Pereira V C S P; Vasconcelos C C F; Alvarenga M P; Camargo S; Batista E; Alvarenga R M P. Multiple sclerosis in the city of Rio de and Research in Multiple Sclerosis. Rio de Janeiro, Brazil: November 2012. *Mult Scler* 2012;18(S5):1850.
31. Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM: The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:104-106.

32. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Censo demográfico de 2010. Resultados do Universo. 2012. Available at: <http://www.ibge.gov.br>. Accessed 25 Jan 2013.
33. Hook EB, Regal RR: Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995;17:243-264.
34. Orton H, Rickard R, Gabella B: Capture-recapture estimation using statistical software. *Epidemiology* 1999;10:563-564.
35. Schwarz G: Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978;6:461-464.
36. Draper D: Assessment and propagation of a model uncertainty. *J R Stat Soc Series B* 1995;57:78-79.
37. Pereira ABCNG, Lacativa MCS, Pereira FCC, Alvarenga RMP: Prevalence of Multiple Sclerosis in Brazil: A Systematic Review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 572-579.
38. Ketzoian, C.; Oehninger, C.; Alcantara, J. *et al.* Estudio de la prevalência de la esclerosis múltiple em Uruguay. **Acta Neurol. Coloma**, 15:6, 1999.
39. Cristiano E, Patrucco L; Rojas J I, Cárceres F; Correale J;, Garcea O,Gold L; Tessler J and Kremenchutzky M : Prevalence of multiple sclerosis in Argentina, using the capture-recapture method. *Neurology* 1999;52:A438.
40. Melcon M, Gold L, Carra A, Cáceres F, Correale J, Cristiano E, Fernández Liguori N, Garcea O, Luetic G, Kremenchutzky M: Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:656-662.
41. Sanchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jimenez I, Jimenez M, Leon F, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, Uribe CS, Villa A, Volcy M, Placia LG: Prevalencia de la esclerosis múltiple em Colombia. *Rev Neurologia* 2000;31:1101-1103.

42. Vizcarra-Escobar D, Kawano Castillo J, Castañeda BC, Chereque GA, Tipismana BM, Bernabe OA, Juarez BA: Prevalencia de esclerosis múltiple em Lima, Perú. *Ver Med Hered* 2009;2:146-150.
43. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting: Capture-recapture and multiple record systems estimation II: applications in human diseases. *Am J Epidemiol* 1995;142:1059-1068.
44. Chen, S., Lloyd, C., 2000. A non-parametric approach to the analysis of two stage mark-recapture experiments. *Biometrika* 88, 649–663.
45. Sudman S, Sirken MG, Cowan CD: Sampling rare and elusive populations. *Science* 1988;240:991-996.
46. Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *Journal of chronic diseases*. 1968 Aug;21(5):287-301.
47. Dunn J, Andreoli SB: Método de captura-recaptura: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. *Rev Saúde Pública* 1994;28:449-453.
48. Donnan, PT, Parratt, JDE, Wilson, SV, Forbes, RB, O’Riordan, JI, Swingler RJ: Multiple Sclerosis in Tayside, Scotland: detection of clusters using a spatial scan statistic. *Mult Scler* 2005; 11:403-408.
49. Achcar JA, Ruffino Neto A: Estudo da prevalência da tuberculose: uso de métodos bayesianos. *Rev Bras Epidemiol* 2003;6:380-387.
50. Blanxart MF, Olmos JG, Serrano MLH, Cebollero MP: Estimación de la prevalencia a partir de los métodos de captura-recaptura. *Psicothema* 2000;12(Suppl 2):231-235.
51. De la Maza FM, Arrambide GG: Prevalencia de sclerosis múltiple en el municipio de San Pedro Garza Garcia, Nuevo León. *Avances* 2006;3:7-10.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG

ANEXO B - Instrumento de Coleta de Dados

Instrumento de Coleta de Dados

ESCLEROSE MÚLTIPLA

No da Ficha: _____ - _____ Data preenchimento: ____ / ____ / ____

Nome: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: F M

Cor: Branca Preta Parda

Endereço: _____

Cidade onde mora: _____

Telefone: _____

Centro de Referência: HFSE H. Lagoa UFRJ UERJ UNIRIO

INDC Ordem 3ª Santa Casa SES APEM

Data do primeiro surto: ____ / ____ / ____

Clínica do primeiro surto: Motora Sensitiva Neurite óptica Outros:

Diagnóstico: ____ / ____ / ____

Forma clínica: RR PP SP

EDSS: _____

Critérios: Poser Mc Donald

Exames Complementares:

RM: _____

LCR: _____

VEP: _____

Outros: _____