



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

FABRÍCIO DA COSTA HAMPSHIRE DE ARAÚJO

**ESCLEROSE MULTIPLA MALIGNA: FATORES PROGNÓSTICOS
CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

RIO DE JANEIRO
2014

FABRÍCIO DA COSTA HAMPSHIRE DE ARAÚJO

**ESCLEROSE MÚLTIPLA MALIGNA: FATORES PROGNÓSTICOS
CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

Dissertação 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 Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cláudia Cristina
Ferreira Vasconcelos

RIO DE JANEIRO
2014

Araújo, Fabrício da Costa Hampshire de
A663 Esclerose múltipla maligna: fatores prognósticos clínicos e
demográficos / Fabrício da Costa Hampshire de Araújo, 2014.
59 f. ; 30 cm

Orientadora: Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

1. Esclerose múltipla. 2. Prognóstico - Aspectos demográficos.
I. Vasconcelos, Claudia Cristina Ferreira. II. Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.
Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD - 616.834

FABRÍCIO DA COSTA HAMPSHIRE DE ARAÚJO

**ESCLEROSE MÚLTIPLA MALIGNA: FATORES PROGNÓSTICOS
CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

Dissertação 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 Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

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

Prof^a. Dr^a. Anke Bergmann
Instituto Nacional de Câncer - INCA

DEDICATÓRIA

Dedico aos pacientes com Esclerose múltipla maligna.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, causa primeira de tudo, pela oportunidade de crescimento e estudo.

Agradeço a Izabella, esposa amada, companheira de todas as horas e principal incentivadora.

Aos filhinhos Lara e Pedro pela benção de viver e aprender com eles, móvel de minhas decisões e luzes da minha vida.

Aos Pais pela existência e cuidados, assim como aos irmãos pela convivência e experiência em comum.

Agradeço aos amigos e irmãos, André Luiz e Maria Luísa, pelo apoio fraterno de todas as horas.

Agradeço ao Prof. Hécio Alvarenga pelo talento de transmitir às gerações mais novas de neurologistas, toda a arte e tradição da especialidade.

Agradeço aos exemplos e gentileza de sempre da querida Profa Regina Alvarenga, farol a iluminar o caminho de uma multidão de alunos, médicos e demais profissionais de saúde.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Profa. Dra. Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos pela especial oportunidade de conviver com ela em ambulatórios, sala de aula e congressos. Sua generosidade, competência, paciência e carinho são os bens mais preciosos que adquiri no mestrado. Muito obrigado pela honra de participar um pouco da sua vida.

Agradeço aos demais professores e funcionários do curso de mestrado, em especial ao Luiz Eduardo e Heleine Norman, aos quais devo minha formação e conclusão dessa dissertação.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune de caráter inflamatório e degenerativo que acomete o sistema nervoso central (SNC), de difícil diagnóstico. O curso clínico da EM pode seguir um padrão variável no tempo, porém em geral se caracteriza pela ocorrência, recorrência ou agravamento de sinais e/ou sintomas (surto) de disfunção neurológica que podem evoluir com remissão total ou parcial, ou com deterioração gradual da função neurológica (progressão), ou ainda uma combinação dos dois. A EM pode ser identificada por seus fenótipos clínicos, dependendo de suas características evolutivas, seu curso clínico, ou sua gravidade como benigna ou maligna. No curso clínico maligno, ocorrem casos em que a doença progride tão rapidamente que atinge um nível significativo de incapacidade (EDSS 6,0) em até cinco anos de doença. Esta situação foi definida como EM maligna (EMM). **Objetivo:** Identificar e analisar a influência de fatores clínicos e demográficos associados ao curso grave da EM “maligna”. **Metodologia:** Estudo observacional analítico longitudinal retrospectivo que analisou no ano de 2013, um total de 293 prontuários do ambulatório de Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas do Hospital Federal da Lagoa. **Resultados:** Das formas progressivas, a primária (EMPP) foi a mais prevalente (10%). De curso maligno (EMM) foram encontrados 25 prontuários (8,5%), com predominância de pacientes do sexo feminino, não brancos, com idade igual ou superior a 30 anos na primeira manifestação clínica da doença, menor intervalo entre os dois primeiros surtos e maior quantidade de surtos nos dois primeiros anos da doença. Os prontuários EMM foram subdivididos em precoce e não precoce (EMMP) e (EMNP). Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses grupos quando se estudaram fatores clínicos e demográficos. Nos surtos a grande maioria dos malignos apresentou apenas um sistema funcional afetado (76%), predominando o sistema piramidal. O tratamento com imunomodulador foi precoce nas formas malignas embora a média do intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico tenha sido diferente entre os pacientes com EMM e EMNM. Nenhum caso neuropsiquiátrico foi identificado no primeiro episódio clínico. **Conclusão:** A forma EMSR é a mais encontrada, inicialmente, tanto no grupo maligno como no não maligno. No curso maligno, sexo masculino, idade no primeiro surto, acometimento motor, menor intervalo entre os dois primeiros surtos e maior quantidade de surtos

nos primeiros dois anos de doença, podem servir de variáveis para um escore prognóstico, útil para um diagnóstico e uma intervenção precoce. A EMM apesar de sua gravidade tem sido pouco estudada, necessitando mais atenção e pesquisas que auxiliem no tratamento precoce desta forma evolutiva da EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Esclerose múltipla maligna. Prognósticos clínicos e demográficos.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of inflammatory and degenerative nature that affects the central nervous system (CNS), difficult to diagnose. The clinical course of MS can follow a changing pattern in time, but in general is characterized by the occurrence, recurrence or worsening signs and / or symptoms (relapses) of neurological dysfunction that can move with complete or partial remission or gradual deterioration of neurologic function (progression), or a combination of the two. MS can be identified by their clinical phenotypes, depending on their developmental characteristics, clinical course, or its severity as benign or malignant. In malignant clinical course, occur where the disease progresses so rapidly that it reaches a significant level of disability (EDSS 6.0) within five years of the disease. This was defined as malignant MS (MMS). Objective: To identify and analyze the influence of demographic and clinical factors associated with severe course of malignant MS. Methodology: A retrospective longitudinal analytic study that examined in 2013, a total of 293 Disease Inflammatory Demyelinating outpatient records Idiopathic the Federal Hospital. Results: Of the progressive forms the primary (PPMS) was most prevalent (10%). Malignant course (MMS) found 25 records (8.5%), with a predominance of female patients, nonwhite, aged less than 30 years in the first clinical manifestation of the disease, shorter interval between the first two outbreaks and a larger number of outbreaks in the first two years of the disease. The MMS records were subdivided into early and not early (EMMS) and (NEMMS). There was no statistically significant difference between these groups when studied clinical and demographic factors. In outbreaks the vast majority of malignant presented only one affected functional system (76%), predominantly the pyramidal system. The treatment with immunomodulatory was early in the malignant forms although the average time interval between symptoms and the diagnosis was different between patients with NMMS and MMS. No neuropsychiatric case was identified in the first clinical episode. Conclusion: RRMS form is the most found initially in both the malignant group and the non-malignant. In the malignant course, male, age at first outbreak, motor impairment, shorter interval between the first two outbreaks and greater amount of outbreaks in the first two years of illness, can serve as variables for a prognostic score, useful for diagnosis and intervention early. The MMS despite

its gravity has been little studied, requiring more attention and research that lead to early treatment of this progressive form of MS.

Keywords: Multiple sclerosis. Malignant multiple sclerosis. Clinical and demographic factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Formas de apresentação da EM	15
Quadro 2	Trabalhos selecionados que estudaram esclerose múltipla maligna	24
Quadro 3	Fatores clínicos e demográficos	30
Figura 1	Amostra da população estudada	33
Figura 2	Tempo para atingir EDSS 3,0 (em meses)	36
Figura 3	Tempo para atingir EDSS 6,0 (em meses)	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados do primeiro artigo de revisão sobre EMM	26
Tabela 2	Dados do segundo artigo de revisão sobre EMM	26
Tabela 3	Fenótipo clínico dos pacientes com EM	32
Tabela 4	Dados clínicos e demográficos dos grupos EMNM e EMM	34
Tabela 5	Intervalo de tempo para diagnóstico e tratamento	34
Tabela 6	Diferenças entre pacientes com EMM precoce e não precoce	37
Tabela 7	Formas clínicas da EMM não precoces e precoces	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM - Encefalomielite Disseminada Aguda

MAS - Aggressive Multiple Sclerosis

CIS - Síndrome Clínica Isolada (*Clinically Isolated Syndrome*)

EDSS - *Expanded Disability Status Scale*

EM - Esclerose Múltipla

EMM - Esclerose Múltipla Maligna

EMMNM - Esclerose Múltipla Não Maligna

EMMNP - Esclerose Múltipla Maligna Não Precoce

EMMP - Esclerose Múltipla Maligna Precoce

EMPP - Esclerose Múltipla Progressiva Primária

EMPS - Esclerose Múltipla Progressiva Secundária

EMPSU - Esclerose Múltipla Progressiva-Surto

EMSR - Esclerose Múltipla Surto-Remissão

Fs - Sistemas funcionais (Kurtzke)

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

NMO - Neuromielite óptica

RIS - Síndrome radiologicamente isolada (*Radiologically Isolated Syndrome*)

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

SNC - Sistema Nervoso Central

TCUD - Termo de Consentimento para o Uso de Banco de Dados

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4	REVISÃO DA LITERATURA	19
4.1	DOENÇAS DESMIELINIZANTES DE CARÁTER POTENCIALMENTE AGRESSIVO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	19
4.1.1	Doenças desmielinizantes monofásicas e fulminantes do sistema nervoso central	19
4.1.1.1	Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)	19
4.1.1.2	Doença de Marburg	20
4.1.1.3	Esclerose concêntrica de Baló	20
4.1.1.4	Doença de Schilder	21
4.1.2	Neuromielite óptica / espectro NMO	21
4.2	DEFINIÇÃO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA E MALIGNA ...	23
4.3	REVISÃO DA EMM	24
4.3.1	Método utilizado nas revisões EMM	24
4.3.2	Resultados dos trabalhos	24
4.3.3	Conclusão dos artigos de revisão sistemática sobre EMM	26
5	METODOLOGIA	28
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
5.2	SUJEITOS DA PESQUISA	28
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
5.5	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO	29
5.6	COLETA DE DADOS	29
5.7	ASPECTOS ÉTICOS	30
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
6	RESULTADOS	32
6.1	RESULTADOS GERAIS	32
6.2	RESULTADOS ESPECÍFICOS	33
6.2.1	Comparação entre formas malignas e não malignas	33

6.2.2	Curvas de progressão de Kaplan-Meier (EMM vs. EMNM)	35
6.2.3	EMMNP vs EMMP	37
7	DISCUSSÃO	39
8	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento para uso de Banco de Dados (TCUD)	49
	ANEXO A - Critérios Diagnósticos para Esclerose Múltipla	50
	ANEXO B - Sistemas Funcionais para a Escala de Kurtzke (1983)	53
	ANEXO C - Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (<i>Expanded Disability Status Scale - EDSS</i>)	56
	ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gafrée Guinle - HUGG	58

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune de caráter inflamatório e degenerativo que acomete o sistema nervoso central (SNC). A EM tem grande prevalência em populações caucasianas do hemisfério norte, e afeta indivíduos numa faixa de idade produtiva (MARRIE, 2004). Embora tradicionalmente relacione-se a enfermidade aos insultos à substância branca do encéfalo e da medula (desmielinização), sabe-se hoje que a substância cinzenta também é acometida (PARISI et al., 2014).

A definição diagnóstica de EM não é tarefa fácil, visto que não existe um marcador biológico específico. Com o objetivo de descartar outras doenças e reunir evidências para confirmação diagnóstica, o neurologista considera a história clínica, exame clínico e neurológico detalhados, testes laboratoriais, exame de líquido, potencial evocado e imagem por ressonância magnética. Para esse mister, existem critérios que facilitam o diagnóstico através de método criterioso e respaldado pela literatura e experiência clínica de diversos pesquisadores da área no mundo (POLMAN et al., 2011).

É a mais frequente doença inflamatória, desmielinizante e crônica do SNC. Além disso, é a principal causa de incapacidade não traumática em jovens adultos (WINGERCHUK; WEINSHENKER, 2000). A etiologia do mecanismo autoimune subjacente ainda não é totalmente esclarecida, mas muitas evidências sugerem que esteja relacionada tanto a fatores genéticos (indivíduos suscetíveis com haplótipo DR15*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602) (CELIUS; HARBO; EGELAND, 2000; DYMENT; EBERS; SADOVNICK, 2004; MASTERMAN; LIGGERS; OLSON, 2000; SOSPEDERA; MARTIN, 2005) como ambientais (exposição à luz solar, migração para regiões de baixo risco para EM, estresse, tabagismo, agentes infecciosos na infância ou adolescência, exercício físico, condições de higiene, dentre outros) (ASCHERIO; MUNGER, 2007; ASCHERIO; MUNGER; SIMON, 2010; COOK; ROHOWSKY-KOCHAN; BANSIL, 1995; FRANKLIN; LORENE, 2003; GASPERINI; GRASSO; FIORELLI, 1995; YOUNG, 2011).

As lesões desmielinizantes distribuídas no sistema nervoso central ocasionam um quadro clínico com manifestações multiformes de déficits funcionais decorrentes de lesão de qualquer parte do neuroeixo (LUBLIN; REINGOLD, 1996; COMPSTON; COLES, 2002).

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo ser “silenciosa” durante toda a vida, manifestar-se inicialmente de forma agressiva, progressiva ou surgir após anos em diagnóstico prévio por imagem (síndrome radiologicamente isolada-RIS, abreviatura do inglês) (LUBLIN, 2014).

O curso clínico da EM pode seguir um padrão variável no tempo, porém usualmente se caracteriza pela ocorrência, recorrência ou agravamento de sinais e/ou sintomas de disfunção neurológica (os chamados surtos ou ataques) com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiente e/ou infecção (BEJARANO et al., 2011). Os surtos podem evoluir com remissão total ou parcial, ou com deterioração gradual da função neurológica (progressão) ou ainda uma combinação dos dois (LUBLIN; REINGOLD, 1996; CONFAVREUX; VUKUSIC, 2006a;b).

Considera-se progressão como o agravamento contínuo, sem haver recuperação, dos sinais e sintomas neurológicos por um período mínimo de seis meses, e esta análise é feita retrospectivamente. Por isso, o aumento da incapacidade, em virtude de vários surtos graves com recuperação incompleta, não deve ser critério diagnóstico para forma progressiva da EM (SCALFARI et al., 2010). Neste âmbito, pode se classificar a EM por fenótipos clínicos, dependendo das características evolutivas.

A classificação usualmente aceita pelas publicações relacionadas à EM foi definida em 1996 por Lublin e Reingold, da seguinte forma:

Esclerose múltipla surto-remissão (EMSR)	Doença com presença de surtos claramente definidos, com recuperação total ou com sequela residual após recuperação; períodos entre surtos da doença caracterizados por ausência de progressão. É o fenótipo mais comum.
Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP)	Progressiva desde o início com ocasional platô e melhora mínima temporária aceita, sem ocorrência de surtos definidos.
Esclerose múltipla progressiva secundária (EMPS)	Inicialmente com curso surto-remissão seguido de progressão com ou sem surtos ocasionais, recuperações mínimas, e platô.
Esclerose múltipla progressiva-surto (EMPSU)	Progressiva desde o início, com claros surtos agudos, com ou sem recuperação total, períodos entre surtos caracterizado por contínua progressão.

Fonte: Lublin, Reingold (1996)

Quadro 1: Formas de apresentação da EM

Além disso, cabe ressaltar a existência de duas condições clínicas na EM que merecem atenção especial. A primeira seria a síndrome radiologicamente isolada (RIS) que é encontrada acidentalmente em indivíduos assintomáticos com lesões típicas observadas na imagem por ressonância magnética realizada por outras causas. Alguns desses indivíduos, acompanhados clinicamente, e através de imagem, podem ou não desenvolver a doença no futuro (SELLNER; SCHIRMER; MUHLAU, 2010). A outra condição seria a síndrome clinicamente isolada (CIS).

Esta se caracteriza pela manifestação do primeiro episódio de disfunção neurológica sugestivo de um evento desmielinizante do SNC. Ela ocorre frequentemente em adultos jovens e afeta comumente o nervo óptico, o tronco encefálico e/ou a medula espinhal (MILLER; CHARD; CICCARELLI, 2012).

O curso clínico, de acordo com a gravidade, é classificado como benigno ou maligno. O consenso descrito por Lublin e Reingold em 1996 para EM benigna é de doença em que o paciente permanece sem incapacidade, isto é, pleno em todos os sistemas neurológicos, até 15 anos do início do quadro clínico. Em alguns pacientes, a doença progride tão rapidamente que atingem nível significativo de incapacidade (EDSS 6,0) em até cinco anos, situação definida como EM maligna (EMM) (GHOLIPOUR; HEALY; BARUCH, 2011; MENON et al., 2013). O prognóstico da EM ao longo prazo não se correlaciona diretamente com as alterações de neuroimagem. Por isto, as definições de EM benigna ou maligna são dadas exclusivamente baseadas em critérios clínicos.

Pesquisas visando estabelecer a influência de diversos fatores na taxa de progressão da EM têm sido realizadas na população mundial, porém, estudos sobre EMM, sobretudo em nossa população, ainda são raros.

Importante é atentar para o fato de ser apresentado na literatura trabalhos em que os autores utilizam o termo tanto maligna quanto agressiva, para definir a doença de Marburg (variante fulminante e normalmente fatal da EM) ou para definir casos com EMM, porém sem se basear no critério acima exposto (EDSS \geq 6,0 em até cinco anos de evolução da doença).

2 JUSTIFICATIVA

Há grande importância no estudo da EM por implicações individuais e coletivas. Esta enfermidade é responsável por incapacitação para o trabalho justamente na fase economicamente mais produtiva, provocando dessa forma grande impacto pessoal, previdenciário e econômico.

Por ter evolução crônica, seu prognóstico a longo prazo é um dos maiores desafios tanto para o paciente quanto para a equipe de saúde envolvida. A forma maligna evolui com progressão acelerada a despeito do tratamento estabelecido, o que aumenta o impacto da doença para o paciente, a família, o sistema de saúde e a sociedade.

A identificação de fatores relacionados com uma pior evolução pode auxiliar na escolha de tratamento precoce e eficiente para, dessa forma, atenuar a gravidade da doença, minimizar o prejuízo na qualidade de vida dos pacientes e reduzir custos.

Sabe-se que fatores prognósticos para progressão e incapacidade precoces já observados em populações caucasianas de áreas de alta prevalência, também foram verificados em população miscigenada, como a brasileira, entretanto nenhum estudo específico da forma maligna ainda foi descrito.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores clínicos e demográficos como idade de início, sexo, cor da pele, tipo e número de manifestações iniciais, déficit residual após primeiro surto, número de surtos no primeiro ano de doença, intervalo entre os dois primeiros surtos, intervalos de tempo entre o 1º surto e determinados momentos clínicos (tratamento, diagnóstico, EDSS 3,0 e EDSS 6,0) no tempo para alcançar o desfecho da forma maligna, ou seja, até atingir o EDSS 6,0 em até cinco anos da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar a prevalência da EMM;
- 2) Analisar o tempo entre o primeiro surto e o tratamento da doença;
- 3) Comparar os fatores clínicos e demográficos associados a progressão para:
 - 3.1) A forma maligna e os que não progrediram dessa forma;
 - 3.2) Evolução precoce (progressão sem passar pelo EDSS 3,0) e não precoce (progressão passando pelo EDSS 3,0).

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 DOENÇAS DESMIELINIZANTES DE CARÁTER POTENCIALMENTE AGRESSIVO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

São desordens desmielinizantes inflamatórias que acometem o SNC e podem estar associadas à rápida progressão para incapacidade significativa dentro de dias ou semanas, culminando a necessidade de internação hospitalar para tratamento agressivo do quadro agudo. Nesse grupo pode-se incluir doenças de caráter monofásico e a neuromielite óptica (NMO/espectro NMO) (RAHMLLOW; KANTARCI, 2013).

4.1.1 Doenças desmielinizantes monofásicas e fulminantes do sistema nervoso central

Algumas desordens desmielinizantes inflamatórias que acometem o encéfalo e/ou a medula podem ser confundidas em pacientes abrindo um quadro clínico de EM de caráter rápido e agressivo. Neste grupo, destacam-se a encefalomielite disseminada aguda, doença de Marburg, esclerose concêntrica de Baló e doença de Schilder (CANELLAS et al., 2007).

4.1.1.1 Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)

Afecção desmielinizante do SNC que guarda certa semelhança patológica com a EM embora seja enfermidade distinta, de caráter usualmente monofásico (algumas vezes a doença pode se manifestar de forma remitente-recorrente, sendo então denominada ADEM multifásica) e que acomete mais crianças e adolescentes, habitualmente após quadros infecciosos virais do trato respiratório superior ou vacinações (MENGE et al., 2005). A doença pode apresentar um grande espectro de sintomas e sinais, que refletem o envolvimento difuso do encéfalo, medula espinhal e meninges (De SOUZA; GABBAI, 2004). O diagnóstico deve ser firmado com cautela, pois não há critério clínico ou laboratorial definitivo. Os achados da ADEM

sobretudo da RNM do neuroeixo costumam ser distintos da EM num primeiro surto (CALLEN et al., 2009), embora, em alguns casos, seja difícil de diferenciar dos achados radiológicos da EMSR (WINGERCHUK, 2006).

4.1.1.2 Doença de Marburg

Marburg foi que primeiro descreveu esta dita variante de EM em 1906, e os casos subsequentemente publicados segue um curso agressivo, levando a morte dentro de 1 ano (RAHMLOW; KANTARCI, 2013). Trata-se de condição rara de encefalomielite desmielinizante que acomete usualmente adultos jovens, com manifestações similares às da EM, com início agudo de progressão rápida, agressiva e fatal devido ao comprometimento do tronco encefálico e medula cervical (WALID; SANOUFA, 2010).

Alguns trabalhos na literatura se utilizam do termo “esclerose múltipla agressiva” ou “esclerose múltipla maligna” para definir a doença de Marburg, pois ainda não está claro se é uma variante da EM ou doença específica.

4.1.1.3 Esclerose concêntrica de Baló

Rara doença de curso monofásico fulminante com típicas lesões grandes à RNM com padrão de anéis concêntricos de desmielinização aguda ou subaguda intercalados por camadas íntegras de substância branca (PEARCE, 2007). Os poucos casos de necropsia mostraram achados anátomo-patológicos indistinguíveis da EM típica, o que faz pensar que não é uma doença distinta, mas uma fortuita situação em que tais lesões ocorram (KORTE et al., 1994). Apresenta taxas de mortalidade mais elevadas que na EM, podendo ocorrer em até dois anos após o início do quadro clínico.

4.1.1.4 Doença de Schilder

Esta variante tem início no final da infância e adolescência, comumente pacientes do sexo masculino, manifestando-se sob forma aguda (com óbito em algumas semanas ou poucos meses) ou subaguda e progressiva, com períodos de exacerbação acometendo todas as áreas do SNC. Frequentemente com acometimento visual, auditivo, cognitivo e/ou motor. Não raramente observam-se cefaleia, vômitos e crises convulsivas. A RNM do encéfalo habitualmente mostra extensas lesões de natureza desmielinizante, por vezes confluentes e assimétricas nos hemisférios cerebrais, podendo acometer também o tronco encefálico e cerebelo (KOTIL et al., 2002; SCOLDING, 2001).

Alguns especialistas tem abandonado a definição “doença de Schilder” devido à contaminação em séries passadas de casos de adrenoleucodistrofia (RAHMLow; KANTARCI, 2013), sendo também descrita como esclerose mielinoclástica difusa.

4.1.2 Neuromielite óptica / espectro NMO

A neuromielite óptica (NMO), que era incluída entre as variantes da EM, é atualmente considerada uma condição independente. Inicialmente foi descrita por Dévic como quadro monofásico de neurite óptica bilateral com mielite transversa, instaladas ao mesmo tempo ou em curto intervalo de tempo (daí ter sido conhecida como doença de Dévic). Porém, nos últimos anos, além de ter sido constatado através de estudos de séries pelo mundo que a doença pode ter caráter recorrente, também já existem descrições de acometimento inflamatório além do nervo óptico e medula espinhal (menos frequentemente com lesões no tronco encefálico e cerebelo) (O’RIORDAN et al., 1996; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002; PITTOCK et al., 2006; WINGERCHUK et al., 1999; WINGERCHUK et al., 2007).

A mielopatia tende a ser mais grave que nos casos típicos de EM inclusive pelos achados neuropatológicos mais severos (lesões extensas necróticas).

Foi identificado um anticorpo contra o canal de água aquaporina-4 no soro de grande parcela de pacientes com a doença (WINGERCHUK et al., 2006). Em função desse achado, critérios diagnósticos mais precisos foram formulados para

facilitar o diagnóstico da NMO (WINGERCHUK et al., 2006) associado a, pelo menos, 1 episódio de neurite óptica e 1 episódio de mielite, no mínimo dois dos seguintes critérios abaixo devem estar presentes para o diagnóstico de NMO:

1. Lesão medular contígua na RNM que se estende por três ou mais segmentos vertebrais;
2. Achados na RNM de encéfalo que não atendem ao critério diagnóstico de Paty para EM no início da doença (PATY et al., 1988);
3. Soropositividade do autoanticorpo NMO-IgG (Antiaquaporina 4).

Condições distintas foram agrupadas no chamado espectro da NMO por apresentarem similaridade patológica apesar de não atenderem aos critérios formais de diagnóstico da doença (WINGERCHUK et al., 2007). São eles:

1. Formas limitadas da NMO: episódio único idiopático ou recorrente de mielite extensa longitudinalmente (3 segmentos vertebrais ou mais acometidos e identificado na RNM) ou neurite óptica recorrente ou simultaneamente bilateral;
2. EM ópticoespinhal asiática;
3. Neurite óptica ou mielite longitudinalmente extensa associada a doença autoimune sistêmica;
4. Neurite óptica ou mielite associada à lesões cerebrais típicas de NMO (hipotálamo, corpo caloso, periventricular ou tronco encefálico).

Técnicas recentes mais desenvolvidas como imagem por tensor de difusão, espectroscopia por RNM e morfometria voxel-baseada revelam novos achados relacionados às anormalidades das desordens do espectro NMO que não são identificadas usando a RNM convencional (KIM et al., 2012).

Os quadros agudos tendem a ser tratados com corticoide ou plasmaférese e o tratamento crônico tende a ser mais eficiente quando são usados imunossupressores como azatioprina, micofenolato e/ou rituximab (os pacientes com NMO não respondem bem aos imunomoduladores tradicionais usados na EM) (MEALY et al., 2014). O prognóstico tende a ser diferentes da EM (os ataques da NMO/espectro NMO tendem a ser mais graves que na EM clássica) (WINGERCHUK et al., 2007).

4.2 DEFINIÇÃO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA E MALIGNA

A definição do curso clínico da EM assim como seus fenótipos foi padronizada em pesquisa internacional organizada por Lublin e Reingold em meados da década de 90 (LUBLIN; REINGOLD, 1996) e, desde então, usada nas comunicações científicas relacionadas à doença. Também, pode-se encontrar os conceitos de EM com evolução benigna (o paciente permanece totalmente capaz em todos os sistemas funcionais em até 15 anos de doença) e maligna (rápida progressão, levando a significativa incapacidade em múltiplos sistemas funcionais ou morte em período relativamente curto desde o início da doença).

Weinshenker em 1995 definiu a EM benigna no paciente que atinge no máximo EDSS 3,0 em até dez anos, embora o conceito da manutenção plena da função em todos os sistemas neurológicos, isto é, com EDSS menor ou igual a 3,0 e com a cognição normal em até 15 anos após o início da doença seja de uso corrente (MILLER, 2007; CALABRESE et al., 2013).

A partir do conhecimento da atrofia cortical presente na EM muitos autores reforçam a necessidade de detectar o comprometimento cognitivo e/ou transtorno do humor, avaliados por testagem adequada mas submensurados em muitos trabalhos prévios relacionados com EM benigna, em razão da repercussão nas atividades da vida cotidiana e na inclusão no mercado de trabalho (BENEDICT; FAZEKAS, 2009; GLAD et al., 2011).

Por sua vez, a forma maligna é considerada quando a progressão da doença atinge EDSS 6,0 em até cinco anos desde o primeiro sinal e/ou sintoma (De LUCA et al., 2007). Apesar de alguns trabalhos utilizarem essa definição comum, outros vem usando o termo maligno ou agressivo para casos de rápida evolução como na variante de Marburg.

Alguns estudos tem demonstrado que a genética na EMM tem sido descrita em associação com a falta do alelo HLA-DRB1*01 e a benigna com o alelo HLA-DR13, o curso clínico e a resposta ao tratamento (pacientes com rápido agravamento tem melhor resposta com tratamento citotóxico como ciclofosfamida e mitoxantrone) são diferentes entre as formas benigna e maligna (De LUCA et al., 2007; CONFAVREUX; VUKUSIC; ADELEINE, 2003; FOX, 2006; GAUTHIER et al., 2006; HARTUNG et al., 2002; PERINI et al., 2001; PITTOCK et al., 2004; WEINER; COHEN, 2002; WEINSHENKER et al., 1991).

4.3 REVISÃO DA EMM

4.3.1 Método utilizado nas revisões EMM

Foi realizada busca ativa de artigos científicos publicados nas bases de dados: PubMed, MEDLINE e LILACS. Os descritores utilizados foram “malignantmultiplesclerosis” e “aggressivemultiplesclerosis”, que constassem no título das publicações (pelo menos um dos dois descritores).

Os critérios de inclusão foram artigos de pesquisa clínica ou epidemiológica de caráter observacional publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos os estudos não realizados em humanos, que não fossem com pacientes adultos, que não tivessem o resumo (abstract) disponível, que utilizassem outro critério para definição mais corrente de EM maligna (progressão para EDSS 6,0 em até cinco anos), que abordassem apenas os aspectos terapêuticos ou que tratassem da forma variante de Marburg.

Foram encontrados e analisados dois artigos que respeitavam os critérios de inclusão e exclusão.

4.3.2 Resultados dos trabalhos

ESTUDO	TIPO	POPULAÇÃO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Gholipour, Healy e Baruch (2011)	Coorte retrospectiva	Pacientes com diagnóstico definido de EM com acompanhamento registrado de, pelo menos, cinco anos (n=487)	Análise de fatores clínicos e demográficos dos pacientes que atingiram EDSS 6,0 em até cinco anos de doença (n=59). Divididos em dois subgrupos: a) pacientes com progressão para EDSS 6,0 em até cinco anos (n=42) e b) pacientes que atingiram EDSS 6 mas recuperaram (n=17). Os subgrupos foram comparados com grupomaligno (n=428).	A incidência de 8,62%. Houve predomínio no grupo EMM: sexo masculino, maior idade no início da doença, mais tabagistas, mais formas progressivas (EMPP e EMPSU), acometimento motor no 1º surto, maior EDSS no primeiro ano de doença, maior quantidade de surtos nos primeiros anos e menor intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos. As variáveis preditoras mais significativas foram: quadro progressivo no início da doença, idade de início e acometimento motor inicial.

Quadro 2: Trabalhos selecionados que estudaram esclerose múltipla maligna

ESTUDO	TIPO	POPULAÇÃO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Menon e colaboradores (2013)	Coorte retrospectiva	5891 pacientes com EM. Foram classificados três grupos de EM dita agressiva: 1) EDSS 6,0 até cinco anos de doença(n=95), 2) EDSS 6,0 ou mais em torno dos 40 anos de idade(n=135) e 3)pacientes com EMPS com 3 anos de curso remitente-recorrente(n=76). Os subgrupos controle foram divididos em:4) pacientes que não atingiram EDSS 6,0 em até cinco anos de doença (n=1085), 5) pacientes que não atingiram EDSS 6,0 ou mais em torno dos 40 anos de idade(n=621) e 6) pacientes que não tinham a forma EMPS com 3 anos de curso remitente-recorrente(n=1210).	Análise estatística dos fatores clínicos e demográficos dos pacientes dito agressivos (subgrupos 1,2 e 3) e não-agressivos (subgrupos 4,5 e 6).	Dentre os resultados, o grupo com EMM comparado ao grupo-controle não maligno teve mais pacientes do sexo masculino, maior idade no início da doença e terem curso primariamente progressivo.

Quadro 2: Trabalhos selecionados que estudaram esclerose múltipla maligna

Tabela1: Dados do primeiro artigo de revisão sobre EMM

	Atingiram EDSS 5,0 em cinco anos (como surto ou progressão)	Houve redução do EDSS em cinco anos (não houve progressão)	EMM	EMNM
Número de pacientes	59	17	42	428
Percentual do sexo feminino	57,6%	70,6%	52,4%	76,2%
Média da idade do 1º surto	43,7 anos	36,9 anos	46,4 anos	35,6 anos
Percentual de brancos (caucasianos)	89,3%	100	84,6	91,4%
História familiar de EM	25,9%	23,5%	26,8%	21,4%
Tabagista	63%	60%	64,5%	44,5%
Início não progressivo	71,2%	88,2%	64,3%	97,0%
Acometimento visual no 1º surto	13,6%	11,8%	14,3%	29,7%
Acometimento motor no 1º surto	52,5%	41,2%	57,1%	17,5%
Acometimento sensitivo no 1º surto	37,3%	47,1%	33,3%	54,2%
Acometimento cerebelar no 1º surto	15,3%	35,3%	7,1%	9,8%
Local acometido no 1º surto: nervo óptico	13,6%	0,0 %	19,0%	20,3%
Local acometido no 1º surto: tronco encefálico/cerebelo	25,4%	47,1%	16,7%	24,8%
Local acometido no 1º surto: medula espinhal	44,1%	47,1%	42,9%	42,5%
Local acometido no 1º surto: cérebro	8,5%	5,9%	9,5%	5,1%

Fonte: Gholipour, Healy e Baruch (2011)

Tabela 2: Dados do segundo artigo de revisão sobre EMM

	Grupo 1 (EMM) n (%)	Grupo 2 (EDSS 6,0 em torno dos 40 anos de idade) n (%)	Grupo 3 (EMPS com 3 anos iniciais de EMSR) n (%)	Grupo 4 n (%)	Grupo 5 n (%)	Grupo 6 n (%)
Masc.	95 (40,4)	135 (34,8)	76 (39)	1085 (26,8)	621 (26,2)	857 (27,3)
Fem.	140(59,6)	253 (65,2)	119 (61,0)	2965 (73,2)	1753 (73,8)	3513 (74,4)
EMPP	60 (25,5)	28 (7,2)	-	277 (6,8)	93 (3,9)	-
EMSR	175 (74,5)	360 (92,8)	195 (100)	3773 (93,2)	2281 (96,1)	4723 (100)
Média da idade de início	39,8 anos	25,6 anos	38,1 anos	32,6 anos	30,9 anos	31,9 anos
Uso de Drogas modificadores de doença	98 (41,7)	148 (38,1)	45 (23,1)	1640 (40,5)	931 (39,2)	1936 (41,0)

Fonte: Menon e colaboradores (2013)

4.3.3 Conclusão dos artigos de revisão sistemática sobre EMM

Do total de casos de EMM estudados nos dois trabalhos, 8,6% e 12,1% foram de EMM, respectivamente. Constatou-se que pacientes do sexo masculino,

com maior idade no 1º surto e com a forma inicialmente progressiva tiveram maior probabilidade de evoluir como EMM. Além disso, foi observado em ambos que, o tratamento instituído não interferiu no curso maligno dos pacientes. Gholipour, Healy e Baruch (2011), relatam que os resultados falharam em demonstrar o pior prognóstico em afrodescendentes como descrito na literatura e isso pode ter ocorrido pela variação étnica entre os trabalhos e pelo pequeno tamanho da amostra de afro americanos. Também conclui que tabagistas tem maior predisposição para a doença, inclusive inicialmente progressiva, assim como para evolução maligna. As hipóteses baseiam-se em efeito neurotóxico acelerando a degeneração, efeitos adversos imunomoduladores ou ainda um fator confundidor contribuindo para outros fatores como infecções respiratórias do trato superior. Finalmente, informam da necessidade de futuros estudos envolvendo marcadores genéticos e neuroimagem para identificar doença com evolução desfavorável.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo do tipo observacional analítico longitudinal.

5.2 SUJEITOS DA PESQUISA

A amostra avaliada foi extraída de uma população da coorte de pacientes atendidos no ambulatório de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas do Hospital Federal da Lagoa, situado no Rio de Janeiro, no período de janeiro a dezembro de 2013.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de EM segundo critérios de Poser e colaboradores (1983) (ANEXO A) e/ou McDonald e colaboradores (2001) e Polman e colaboradores (2011) (ANEXO A) com duração mínima da doença igual a cinco anos, acompanhados regularmente no ambulatório de doenças desmielinizantes do centro de referência do Hospital da Lagoa - RJ.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes em que os dados estejam muito incompletos (ausência de mais que 50% das variáveis necessárias) no prontuário ou ilegíveis.

5.5 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO

Das diversas ferramentas utilizadas no diagnóstico e tratamento dos pacientes com EM, será usada a escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS do inglês, *Expanded Disability Status Scale*), incluindo a descrição dos sistemas funcionais acometidos (ANEXOS B e C). É um método de quantificar a incapacidade ocorrida durante os surtos e/ou a progressão da enfermidade a partir das funções neurológicas comprometidas (piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensitiva, esfinteriana, visual e mental) assim como a repercussão na marcha (KURTZKE, 1983).

5.6 COLETA DE DADOS

Durante o ano de 2013, foram coletados dados clínicos e demográficos nos prontuários dos pacientes com esclerose múltipla para avaliação do impacto desses fatores na taxa de progressão da doença (sobretudo nos casos de EMM).

A partir da evolução clínica da doença (a taxa de progressão), os pacientes foram divididos em EM maligna (EMM) x EM não maligna (EMNM). Os pacientes com EMM foram subdivididos em precoces (EMMP) x não precoces (EMMNP). A precocidade foi estabelecida a partir do fato de terem progredido diretamente para EDSS 6,0 ou não.

<p><u>Gênero</u>: homem ou mulher</p> <p><u>Cor da pele</u>: Brancos ou Não-brancos (excluídos os asiáticos e indígenas).</p> <p><u>Idade de início</u>: idade em anos completos na data da primeira manifestação clínica da doença.</p> <p><u>Recuperação do 1º surto</u>: completa, incompleta ou não recuperação dos primeiros sinais e/ou sintomas</p> <p><u>Intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos</u>: até 2 anos ou mais que 2 anos entre os dois primeiros surtos.</p> <p><u>Intervalo de tempo para diagnóstico</u>: tempo, em anos, entre a primeira manifestação da doença e a data do diagnóstico.</p> <p><u>Intervalo de tempo para tratamento</u>: tempo, em anos, entre a primeira manifestação da doença e a data do início do tratamento imunomodulador.</p> <p><u>Intervalo de tempo até atingir EDSS 3,0</u>: tempo, em anos, entre a primeira manifestação da doença e deficiência moderada em um sistema funcional ou deficiência leve em 3 ou 4 sistemas funcionais, embora com marcha livre (ver anexos).</p> <p><u>Intervalo de tempo até atingir EDSS 6,0</u>: tempo, em anos, entre a primeira manifestação da doença e apoio unilateral (bengala) para deambular (ver anexos).</p> <p><u>Quantidade de surtos no primeiro ano</u>: até 1 surto ou 2 ou mais surtos no primeiro ano de doença.</p> <p><u>Quantidade de surtos nos cinco primeiros anos</u>: até 2 surtos ou 3 ou mais surtos nos primeiros cinco anos de doença</p> <p><u>Número de sistemas funcionais afetados</u>: até 1 sistema funcional ou 2 ou mais sistemas funcionais afetados no primeiro surto da doença (vide anexos).</p> <p><u>Acometimento funcional do primeiro surto</u>: acometimento do sistema piramidal e/ou cerebelar e/ou sensitivo e/ou visual e/ou do tronco encefálico e/ou esfinteriano e/ou mental no primeiro surto.</p>
--

Quadro 3: Fatores clínicos e demográficos

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gafrée Guinle (CEP/HUGG-UNIRIO) no primeiro semestre de 2013 (ANEXO D).

Foi redigido e anexado o termo de consentimento para uso de banco de dados (TCUD) para comprometimento ético no uso dos prontuários. A preocupação com os aspectos éticos e legais fez com que fossem garantidas a privacidade e segurança dos pacientes, além da confidencialidade dos dados obtidos e armazenados (APÊNDICE A).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram compilados em planilhas de Excel e submetidos ao tratamento estatístico através do software SPSS versão 13.0.

Foram feitos cálculos de frequência, percentuais, média e desvio padrão das variáveis clínicas e demográficas e progressão da doença.

Para comparação entre as formas malignas e não malignas, de acordo com as características demográficas e clínicas, foi utilizada a *odds ratio* com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. Para a avaliação dos intervalos de tempo entre o primeiro surto e os desfechos clínicos foi calculado o teste t de student. Para avaliar o tempo de progressão para EDSS 3 e EDSS 6, foi usado o teste de Kaplan-Meier e o log-rank. Para todas as análises, foi considerado estatisticamente significativo o $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 RESULTADOS GERAIS

A partir da coorte de pacientes do ambulatório de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas do Hospital Federal da Lagoa (Rio de Janeiro) com 808 pacientes com EM, no período de julho a dezembro de 2013, foram incluídos 293 pacientes com, no mínimo, 5 anos de doença. Foram encontrados 25 casos de EMM (8,5%) e 268 de esclerose múltipla não maligna (EMNM; 91,5%). Desses pacientes com EMM, 10 atingiram o EDSS 6,0 de forma precoce (EMMP), isto é, progrediram diretamente para EDSS 6,0, 14 de forma não precoce (EMMNP), ou seja, alcançaram outros níveis do EDSS antes de atingir o EDSS 6,0. Um paciente com EMM não pode ser classificado por falta de dados suficientes.

A EMSR foi a forma clínica inicial mais encontrada (90%) nos grupos de EMNM (86,3%) e EMM (68,0%, sendo 44% EMSR e 24% EMPS). Das formas progressivas, a forma primária (EMPP) foi a mais prevalente (10% de todos os doentes; no grupo não maligno, 5,2% e, no grupo maligno, 32%).

Os dados sobre o fenótipo clínico da amostra podem ser verificados na tabela 3:

Tabela 3: Fenótipo clínico dos pacientes com EM

Forma clínica	Número de pacientes	Número de pacientes
	EMNM N (%)	EMM N (%)
EMSR	242 (90,3)	11 (44,0)
EMPS	9 (3,4)	6 (24,0)
EMPP	14 (5,2)	8 (32,0)
CIS	3 (1,1)	0 (0)
Total	268 (100)	25 (100)

EMSR: EM surto-remissão; EMPS: EM progressiva secundária; EMPP: EM progressiva primária, CIS: síndrome clinicamente isolada.

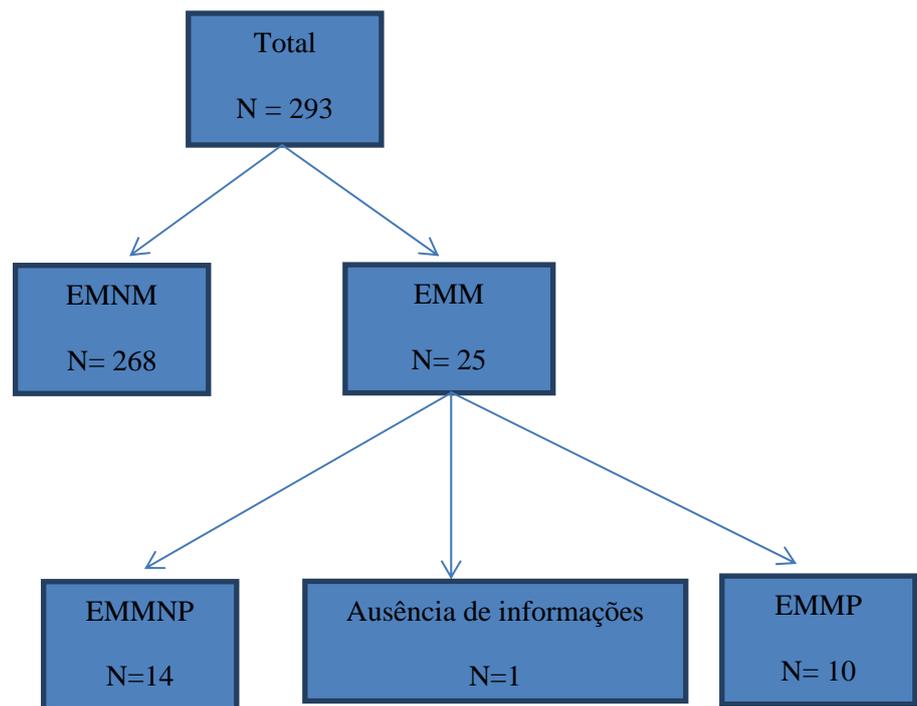


Figura 1: Amostra da população estudada

6.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS

6.2.1 Comparação entre formas malignas e não malignas

Os dados clínicos e demográficos que puderam ser comparados assim como o intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento entre os grupos não maligno (EMNM) e maligno (EMM) foram colocados nas tabelas 4 e 5:

Tabela 4: Dados clínicos e demográficos dos grupos EMNM e EMM

Características	EMM (n=25) N (%)	EMNM (n=268) N (%)	OR (IC 95%)	P valor
Sexo				
Masculino	12 (48,0%)	59 (22,1%)	3,27 (1,42 - 7,54)	0,007
Feminino	13 (52,0%)	209 (77,9%)		
Relação entre gêneros (feminino: masculino)	1,1	3,5		
Etnia				
Não branco	13 (52,0%)	78 (29,1%)	2,80 (1,20 - 6,53)	0,020
Branco	11 (44%)	185 (69,0%)		
Sem informação	1(4,0%)	5 (1,9%)		
Relação entre etnias (branco: afrodescendente)	0,8	2,1		
Idade de início				
Maior ou igual que 30 anos	16 (64%)	130 (48,5%)	1,89 (0,81 - 4,42)	0,149
Menor 30 anos	9 (36%)	138 (51,5%)		
Recuperação no 1º surto				
Não	9 (37,5%)	11 (5,0%)	11,51 (4,13 - 32,07)	<0,001
Sim	15 (62,5%)	211 (95,0%)		
Sem dados	1 (4,0%)	47 (17,6%)		
Número de sistemas funcionais acometidos no 1º surto				
Até 1Fs	19 (76,0%)	190 (70,9%)	1,20 (0,46 - 3,12)	0,817
2 ou mais Fs	6 (24,0%)	72 (26,9%)		
Sem dados	0	6 (2,2%)		
Quantidade de surtos no primeiro ano				
2 ou mais surtos	10 (40,0%)	39 (14,6%)	4,61 (1,83 - 11,61)	0,002
Até 1 surto	11 (44,0%)	198 (73,9%)		
Sem dados	4 (16,0%)	17 (6,4%)		
Intervalo de tempo entre o 1º e o 2º surto				
Até 2 anos	18 (81,8%)	140 (55,8%)	3,57 (1,17 - 10,84)	0,013
Acima de 2 anos	4 (18,2%)	111 (44,2%)		
Sem dados	17 (6,4%)	3 (12%)		

Tabela 5: Intervalo de tempo para diagnóstico e tratamento

Intervalo de tempo (Anos)	EMM (n=25) Média (dp)	EMNM (n=268) Média (dp)	p valor
Entre 1º surto e diagnóstico	4,19 (5,89)	5,99 (6,38)	0,222
Entre 1º surto e tratamento	3,92 (3,12)	7,76 (7,55)	0,025

No grupo de pacientes com EMM houve uma predominância de pacientes do sexo feminino ($p < 0,007$) e afrodescendentes ($p < 0,02$). Em relação ao primeiro surto, apenas um sistema funcional foi acometido em grande parcela dos pacientes

estudados (EMM e EMNM) e a maioria dos pacientes com EMM não teve recuperação total (Tabela 4).

O tratamento imunomodulador foi mais precoce nas formas malignas embora a média do intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico tenha sido diferente entre os pacientes com EMM e EMNM (Tabela 5).

Quando ao primeiro surto foi avaliado, a grande maioria dos pacientes malignos apresentou apenas um sistema funcional afetado no primeiro surto (76%), predominando o piramidal (Tabela 4).

Nenhum paciente dos grupos apresentou acometimento mental (neuropsiquiátrico) no primeiro episódio clínico.

Houve significância estatística (valores de p expostos na tabela 4) quando os grupos foram comparados em relação ao sexo, etnia, tipo de recuperação no primeiro surto, quantidade de surtos no primeiro ano de doença e intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos da doença.

6.2.2 Curvas de progressão de Kaplan-Meier (EMM vs. EMNM)

Nas figuras 2 e 3, são apresentadas as curvas de Kaplan-Meier referentes ao intervalo de tempo entre o primeiro surto e o EDSS 3,0, e para o EDSS 6,0 tanto dos pacientes com EMM quanto EMNM.

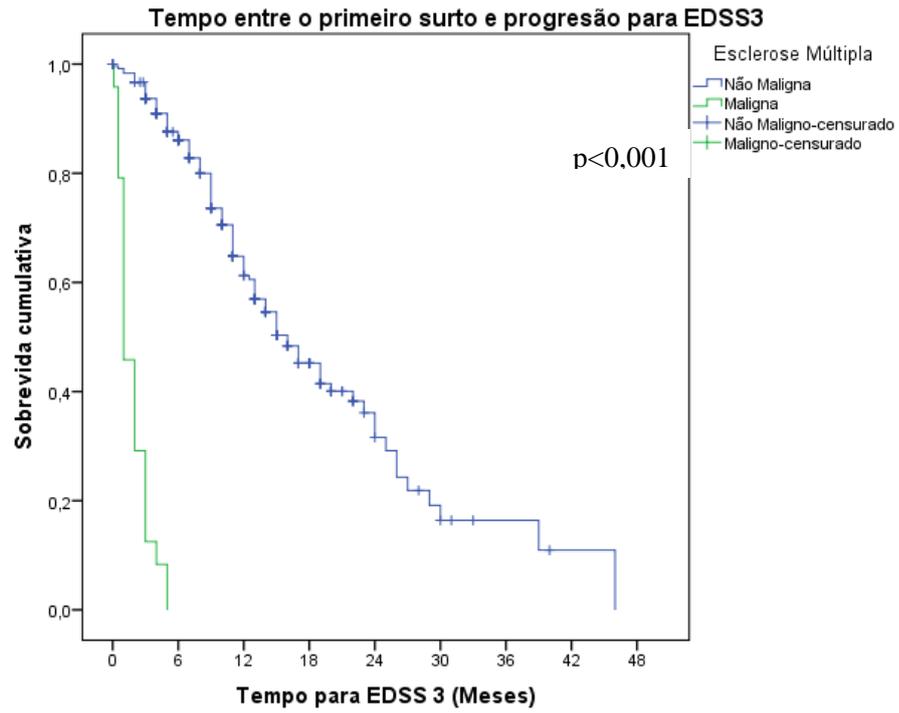


Figura 2: Tempo para atingir EDSS 3,0 (em meses)

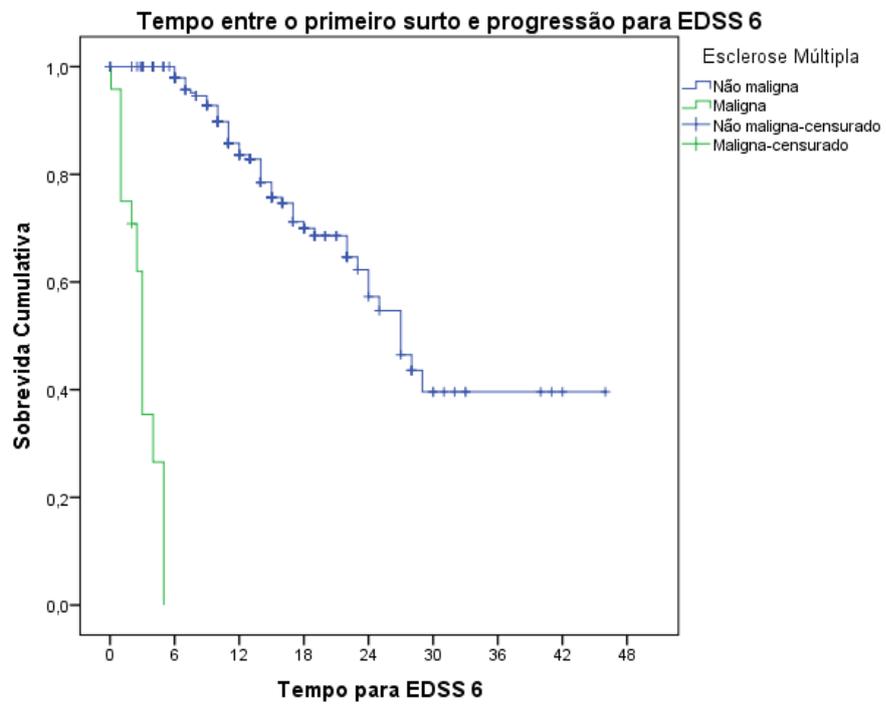


Figura 3: Tempo para atingir EDSS 6,0 (em meses)

6.2.3 EMMNP vs EMMP

O grupo de EMM foi dividido em dois subgrupos baseado no fato de ter passado pelo EDSS 3,0 (não precoce) ou não (precoce). Quando são comparados os subgrupos EMM precoce (EMMP) e não precoce (EMMNP) quanto ao gênero e etnia, observa-se predomínio do sexo feminino na EMMP (60% vs. 50% do grupo não precoce) e mais não brancos no grupo EMMNP (57,1% contra 50% do grupo precoce).

Não houve diferença significativa entre os grupos quando se estuda a quantidade de surtos no primeiro ano após o 1º surto (cerca de 40% em ambos os grupos apresentou um surto no primeiro ano) tanto quanto nos primeiros cinco anos (57% do grupo com EMMNP teve três ou mais surtos no período versus 50% no grupo EMMP). A maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentaram intervalo de até dois anos entre os dois primeiros surtos. Observa-se que há mais casos de acometimento do tronco encefálico e sensitivo no grupo precoce.

O tratamento imunomodulador foi iniciado em até cinco anos em grande parcela de ambos os grupos (64% na EMMNP e 80% na EMMP) porém foi iniciado mais cedo no grupo precoce. Finalmente, outros dados clínicos estão também incluídos na tabela abaixo.

Tabela 6: Diferenças entre pacientes com EMM precoce e não precoce

VARIÁVEIS	EMMNP (14 pacientes)	EMMP (10 pacientes)	p
Sexo			1,00
Feminino	7 (50%)	6 (60%)	
Masculino	7 (50%)	4 (40%)	
Relação entre gêneros	1,0	1,5	
Etnia			1,00
Branco	6 (42,9%)	5 (50%)	
Afrodescendente	8 (57,1)	5 (50%)	
Relação entre etnias	0,7	1,0	
Idade no 1º surto			0,67
Menor que 30 anos	6	2	
Maior ou igual a 30 anos	8	8	
Tipo de recuperação dos pacientes com EMM no 1º surto			0,24
Não recuperou (percentual)	7 (50%)	2 (20%)	
Parcial (percentual)	4 (28,5%)	3 (30%)	
Total(percentual)	3 (21,5%)	5 (50%)	
Quantidade de surtos no primeiro ano			1,00
Até 1 surto (percentual)	6 (42,9%)	5 (50%)	
Dois ou mais surtos (percentual)	5 (35,7%)	5 (50%)	
Sem dados (percentual)	3 (21,4%)	0 (0%)	

VARIÁVEIS	EMMNP (14 pacientes)	EMMP (10 pacientes)	p
Quantidade de surtos nos cinco primeiros anos			
Até 2 surtos (percentual)	3 (21,4%)	3 (30%)	
3 ou mais (percentual)	8 (57,2%)	5 (50%)	
Sem dados (percentual)	3 (21,4%)	2 (20%)	
Intervalo de tempo entre 1º surto e tratamento imunomodulador			
Até 1 ano (percentual)	3 (21,4%)	5 (50%)	
Mais que 1 a 5 anos (percentual)	6 (42,8%)	3 (30%)	
Mais que 5 anos (percentual)	3 (21,4%)	1 (10%)	
Sem dados (percentual)	2 (14,4%)	1 (10%)	
Número de sistemas funcionais afetados no 1º surto			
1 FS (percentual)	11 (78,6%)	8 (80%)	
2 ou mais FS (percentual)	3 (21,4%)	2 (20%)	
Acometimento do sistema piramidal no 1º surto			
Sim (percentual)	7 (50%)	4 (40%)	
Não (percentual)	7 (50%)	6 (60%)	
Acometimento do sistema cerebelar no 1º surto			
Sim (percentual)	3 (21,4%)	2 (20%)	
Não (percentual)	11 (78,6%)	8 (80%)	
Acometimento do sistema sensitivo no 1º surto			
Sim (percentual)	2 (14,4%)	3 (30%)	
Não (percentual)	12 (85,6%)	7 (70%)	
Acometimento do sistema visual no 1º surto			
Sim (percentual)	4 (28,8%)	3 (30%)	
Não (percentual)	10 (71,2%)	7 (70%)	
Acometimento do tronco encefálico no 1º surto			
Sim (percentual)	1 (7,2%)	2 (20%)	
Não (percentual)	13 (92,8%)	8 (80%)	
Acometimento esfinteriano no 1º surto			
Sim (percentual)	1 (7,2%)	0	
Não (percentual)	13 (92,8%)	10 (100%)	
Acometimento mental no 1º surto			
Sim (percentual)	0	0	
Não (percentual)	14 (100%)	10 (100%)	

Tabela 7: Formas clínicas da EMM não precoces e precoces

Forma clínica	Não precoces (n=14)	Precoces (n=10)
EMSR	5	5
EMPS	3	3
EMPP	6	2
CIS	0	0

7 DISCUSSÃO

A Esclerose múltipla maligna aparece como uma minoria de todos os casos de EM. Em nosso trabalho, a prevalência foi de 8,2% e, na literatura, encontramos uma prevalência variando entre 4 a 14 % dos casos (GHOLIPOUR; HEALY; BARUCH, 2011; MENON et al., 2013; ROXBURGH et al., 2005). Sendo pouco frequente, isso pode ser uma justificativa para o pequeno número de trabalhos que tratem do assunto.

A EM é mais comum em mulheres e a forma maligna, mais frequente em homens (GHOLIPOUR; HEALY; BARUCH, 2011; MENON et al., 2013). Nosso estudo, porém, teve predominância de pacientes do sexo feminino com EMM (52% do grupo) e isso provavelmente ocorreu pelo pequeno tamanho da nossa amostra. Correspondendo ao esperado, no grupo não maligno, houve um predomínio muito maior de mulheres (77,9%).

Além do maior número de pacientes do sexo masculino com EMM, pacientes mais velhos, ou seja, com idade de início da doença após os 30 anos, e mais casos de EMPP foram encontrados no grupo maligno. Estudos de história natural da doença já haviam associado esses fatores com um prognóstico mais grave (DEGENHARDT et al., 2009; ROXBURGH et al., 2005; TREMLETT; PATY; DEVONSHIRE, 2006; TREMLETT et al., 2009) além dos trabalhos que especificamente trataram da EMM (GHOLIPOUR; HEALY; BARUCH, 2011; MENON et al., 2013).

Quando a etnia é analisada, houve predomínio de pacientes brancos no grupo não maligno (69%) enquanto ocorreu o oposto no grupo maligno, isto é, maior quantidade de pacientes não brancos (52%). A relação de um prognóstico pior em pacientes não brancos já foi seguramente descrita em trabalhos anteriores principalmente sobre as formas progressivas (NAISMITH; TRINKAUS; CROSS, 2005; VASCONCELOS et al., 2012; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2003).

Sabidamente há uma predisposição genética para a EM e, inclusive, já foi demonstrada a correlação entre genes HLA e formas clínicas de EM com evolução desfavorável, porém, não foi possível fazer o estudo genético desses pacientes.

A maioria dos pacientes com EMM teve um acometimento motor inicial, isto é, comprometimento do sistema piramidal no primeiro surto. Essa característica tem importância no prognóstico maligno, junto com o gênero, a idade e forma clínica

inicial. Quando se observa o tipo de recuperação, existe uma diferença nítida entre os grupos malignos e não malignos. Esses últimos tem uma parcela maior com recuperação total no primeiro surto (64,9% vs. 32,0% dos malignos). Interessante notarmos que nenhum paciente com EMM teve acometimento mental no primeiro surto. Isso pode ser explicado pela não inclusão sistemática de ferramentas de avaliação cognitiva e do humor nos ambulatórios de EM, a não ser que nitidamente demonstrem comprometimento mental.

Ao estudarmos os intervalos de tempo entre momentos clínicos específicos, constatamos pouca diferença entre o primeiro surto e o diagnóstico em ambos os grupos. Porém, quando os intervalos de tempo entre primeiro surto e tratamento com imunomoduladores, e primeiro surto e EDSS 3,0 e primeiro surto e EDSS 6,0, nitidamente observamos diferença significativamente estatística entre os grupos (o intervalo é menor em todas as variáveis no grupo maligno). As curvas de Kaplan-Meyer expostas anteriormente demonstram graficamente com muita facilidade essas diferenças.

Apesar do tabagismo não ter sido estudado em nosso trabalho devido aos registros deficientes nos prontuários, é importante ressaltar sua importância no prognóstico da EM. Gholipour, Healy e Baruch (2011) constataram que uso regular do tabaco aumenta tanto o risco de desenvolver a doença como de apresentar curso maligno. As hipóteses levantadas seriam um possível efeito neurotóxico acelerando a degeneração, um possível efeito imunomodulador adverso ou um fator contribuidor associado a outros como infecções das vias aéreas superiores, por exemplo.

Dividimos o grupo maligno em dois subgrupos, os precoces e não precoces, para observar possíveis diferenças com implicações prognósticas. Importante é destacar que mais casos de acometimento do tronco encefálico e/ou sensitivo no primeiro surto ocorreram nos pacientes precocemente malignos (EMMP).

8 CONCLUSÃO

As seguintes conclusões podem ser depreendidas a partir desse estudo:

a) A prevalência da esclerose múltipla maligna no nosso estudo foi de 8,2%, de acordo com a literatura.

b) A média do intervalo de tempo entre o primeiro surto e o diagnóstico foi de 3,92 anos para os malignos e 7,76 anos para os não malignos.

c) Os fatores prognósticos envolvidos no curso maligno (sexo masculino, idade no 1º surto, acometimento motor no 1º surto, tipo de recuperação no primeiro surto, menor intervalo entre os dois primeiros surtos e maior quantidade de surtos nos primeiros dois anos de doença) podem servir de variáveis para um escore prognóstico, ferramenta de utilidade para diagnóstico acurado e intervenção terapêutica precoce;

d) Mais estudos se fazem necessários para avaliar o impacto do tratamento imunomodulador e/ou imunossupressor nos casos de EMM;

e) Instrumentos para avaliação do comprometimento mental devem ser utilizados no exame dos pacientes com EM, mesmo sem acometimento percebido pelo paciente e/ou examinador.

REFERÊNCIAS

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 288-9, 2007.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L.; SIMON, C. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, [S.l.], v. 9, p. 599-612, 2010.

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

BENEDICT, R.H.B.; FAZEKAS, F. Benign or not benign MS a role for routine neuropsychological assesmente? *Neurology*, [S.l.], v. 73, p. 494-95, 2009.

CALABRESE, M.; FAVARETTO, A.; PORETTO, V.; ROMUALDI, C.; RINALDI, F.; MATTISI, I.; MORRA, A.; PERINI, P.; GALLO, P. Low degree of cortical pathology is associated with benign course of multiple sclerosis. *Mult Scler.*, [S.l.], v. 19, n. 7, p. 904-11, 2013.

CALLEN, D.J.; SHROFF, M.M.; BRANSON, H.M.; LI, D.K.; LOTZE, T.; STEPHENS, D.; BANWELL, B.L. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, [S.l.], v. 72, n. 11, p. 968-73, 2009.

CELIUS, E.G.; HARBO, H.F.; EGELAND, T. Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype im multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, [S.l.], v. 178, p. 132-5, 2000.

CAÑELLAS, A.R.; GOLS, A.R.; IZQUIERDO, J.R.; SUBIRANA, M.T.; GAIRIN, X.M. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology*, [S.l.], v. 49, n. 5, p. 393-409, 2007.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. *Lancet*, [S.l.], v. 359, p. 1221-1231, 2002.

CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*, [S.l.], v. 129, p. 595-605, 2006a.

CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, [S.I.], v.129, n. (Pt. 3), p. 606-616, Mar. 2006b.

CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., ADELEINE, P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, [S.I.], v. 126, n. (Pt. 4), p. 770-782, apr. 2003.

COOK, S.D.; ROHOWSKY-KOCHAN, C.; BANSIL, S. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand*, [S.I.], v. 161, p. 32-4, 1995.

DEGENHARDT, A.; RAMAGOPALAN, S.V.; SCALFARI, A.; et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.*, [S.I.], v. 5, p. 672-82, 2009.

De LUCA, G.C.; RAMAGOPALAN, S.V.; HERREAR, B.M.; et al. An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, [S.I.], v. 104, p. 20896-901, 2007.

De SOUZA, N.A.; GABBAI, A.A. *Encefalomielite disseminada aguda*. In: TILBERY, C.H.P. Esclerose Múltipla no Brasil. Atheneu: São Paulo, 2004.

DYMENT, D.A.; EBERS, G.C.; SADOVNICK, A.D. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet*, [S.I.], *Neurol.*, [S.I.], v. 3, n. 2, p. 104-10, 2004.

FOX, E.J. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther*, [S.I.], v. 28, p. 461-474, 2006.

FRANKLIN, G.M.; LORENE, N. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 61, p. 1032-4, 2003.

GASPERINI, C.; GRASSO, M.G.; FIORELLI, M. A controlled study of potential risk factors preceding exacerbation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych*, [S.I.], v. 59, p. 303-5, 1995.

GAUTHIER, S.A.; GLANZ, B.I.; MANDEL, M.; WEINER, H.L. A model for the comprehensive investigation of a chronic autoimmune disease: the multiple sclerosis CLIMB study. *Autoimmun Rev*, [S.I.], v. 5, p. 532-536, 2006.

GHOLIPOUR , T., HEALY, B., BARUCH, N. F., et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 76, p. 1996-2001.

GLAD, S.B.; NYLAND, H.; AARSETH, J.H.; RIISE, T.; MYHR, K. How long can you keep working with benign multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 82, p. 78-82, 2011.

HARTUNG H.P., GONSETTE R., KONIG N., et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*, [S.I.], v. 360, p. 2018-25, 2002.

KIM, W.; KIM, S.H.; HUH, S.Y.; KIM, H.J. Brain abnormalities in neuromyelitis spectrum disorder. *Mult Scler Int*, [S.I.], p. 735486, 2012.

KORTE, J.H.; BOM, E.P.; VOS, L.D.; BREUER, T.J.; WONDERGEM, J.H. Balo concentric sclerosis: MR diagnosis. *Am J Neuroradiol.*, [S.I.], v. 15, p. 1284-5, 1994.

KOTIL, K.; KALAYCI, M.; KOSEOGLU, T.; TUGRUL, A. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease); report of a case and review of the literature. *Br J Neurosurg*, [S.I.], v. 16, p. 516, 2002.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, [S.I.], v. 33, p. 1444-52, 1983.

LUBLIN, F.D. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.*, [S.I.], v. 72, n. Suppl 1, p. 1-5, 2014.

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

MARRIE, R.A. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v.3, n. 12, p. 709-718, dec. 2004.

MASTERMAN, T.; LIGGERS, A.; OLSON, T. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 48, p. 211-9, 2000.

McDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 50, p. 121-127, 2001.

MEALY, M.A.; WINGERCHUK, D.M.; PALACE, J.; GREENBERG, B.M.; LEVY, M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenters study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.*, [S.I.], v. 71, n. 3, p. 324-30, 2014.

MENGE, T.; HEMMER, B.; NESSLER, S.; WIENDL, H.; NEUHAUS, O.; HARTUNG, H.P.; KIESELER, B.C.; STUVE, O. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 62, p. 1673-80, 2005.

MENON, S.; et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 84, p. 1192-8, 2013.

MILLER, D.H.; CHARD, D.T.; CICCARELLI, O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 11, n. 2, p. 157-69, 2012.

MILLER, J.R. Esclerose Múltipla. In: ROWLAND, L.P. Merritt: Tratado de Neurologia. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 887p.

NAISMITH, R.T.; TRINKAUS, K.; CROSS, A.H. Phenotype and prognosis in African-american with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Mult scler.*, [S.I.], v. 12, p. 775-781, 2005.

O'RIORDAN, J.I., GALLAGHER, H.L., THOMPSON, A.J., HOWARD, R.S., KINGSLEY, D.P., THOMPSON, E.J., McDONALD, W.I., MILLER, D.H. Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 60, p. 382-7, 1996.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; SANTOS, C.M.M.; ALMEIDA, A.M.V.; PUCCIONI-SOHLER, M.; ALVARENGA, H.; POSER, C.M. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 73, p. 429-435, 2002.

PARISI, L.; ROCCA, M.A.; MATTIOLI, F.; RICOTELLI, G.C.; CAPRA, R.; STAMPATORI, C.; BELLOMI, F.; FILLIPPI, M. Patterns of regional gray matter and white matter atrophy in cortical multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.I.], 2014.

PATY, D.W.; OGER, J.J.; KASTRUKOFF, L.F.; HASHIMOTO, S.A.; HOOGE, J.P.; EISEN, A.A.; EISEN, K.A.; PURVES, S.J.; LOW, M.D.; BRANDEJS, V. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology*, [S.I.], v. 38, p. 180-185, 1988.

PEARCE, J.M. Balo's encephalitis periaxialis concentrica. *Eur Neurol.*, [S.I.], v. 57, p. 59-61, 2007.

PERINI P., TAGLIAFERRI C., BELLONI M., BIASI G., GALLO P. The HLA-DR13 haplotype is associated with "benign" multiple sclerosis in northern Italy. *Neurology*, [S.I.], v. 57, n. 1, 2001.

PITTOCK, S.J.; McCLELLAND, R.L.; MAYR, W.T.; et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 56, p. 303-6, 2004.

PITTOCK S.J., WEINSHENKER B.G., WINGERCHUK D., LUCCHINETTI C.F. Autoimmune neurological accompaniments of neuromyelitis optica (NMO). *Ann Neurol*, [S.I.], v. 60, p. 41, 2006.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; MONTALBAN, X.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 13, n. Suppl. 3, p. 227-231, 1983.

RAHMLOW, M.R.; KANTARCI, O. Fulminant demyelinating diseases. *Neurohospitalist.*, [S.I.], v. 3, n. 2, p. 81-91, 2013.

ROXBURGH, R. H.; SEAMAN, S. R.; MASTERMAN, T., HENSIEK, A. E.; SAWCER, S. J., VUKUSIC, S.; ACHITI, I.; CONFAVREUX, C.; COUSTANS, M.; et al. A. Multiple sclerosis severity score using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurol.*, [S.I.], v. 64, p. 1144-1151, 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.

SCOLDING, N. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology in practice*, [S.I.], v. 71, n. Suppl., p. ii9, 2001.

SELLNER, J.; SCHIRMER, L.; MUHLAU, M. The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered. *J Neurol.*, [S.I.], v. 257, p. 1602-11, 2010.

SOSPEDERA, M.; MARTIN, R. Immunology of multiple sclerosis. *Ann Rev Immunol.*, [S.I.], v. 23, p. 683-747, 2005.

TREMLETT, H.; PATY, D.; DEVONSHIRE, V. Disability progression in MS is slower than previously reported. *Neurol.*, [S.I.], v. 66, p. 172-177, 2006.

TREMLETT, H.; ZHAO, Y.; DEVONSHIRE, P; UBC Neurologists. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol.*, [S.I.], v. 256, p. 374-381, 2009.

VASCONCELOS, C.C.F.; SANTOS, G.A.C.; THULER, L.C.; PAPAIS-ALVARENGA, R.M. African ancestry is a predictor factor to secondary progression in clinical course of multiple sclerosis. *ISRN Neurol.*, [S.I.], v. 12, p.1, 2012.

WALID M.S., SANOUFA M., The diagnosis of Marburg disease is course-dependent. *Ger Med Sci.*, [S.I.], v. 8, p. 6, 2010.

WEINER, H.L.; COHEN, J.A. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler*, [S.I.], v. 8, p. 142-54, 2002.

WEINSHENKER, B.G.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.H.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 3: multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, [S.I.], v. 114, p. 1045-1056, 1991.

WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; JACOBS, L.D.; BROWNSCHIEDLE, C.M.; BAIER, M.; REA, D.F.; APATOFF, B.R.; BLITZ, K.M.; COYLE, P.K.; FRONTERA, A.T.; GOODMAN, A.D.; et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 9, n. 3, p. 293-8, 2003.

WINGERCHUK, D.M. The clinical course of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Res*, [S.I.], v. 28, p. 341-7, 2006.

WINGERCHUK, D.M.; HOGANCAMP, W.F.; O'BRIEN, P.C.; WEINSHENKER, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome), *Neurology*, [S.I.], v. 53, p. 1107-1114, 1999.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; LUCHINETTI, C.F.; PITTOCK, S.J.; WEINSHENKER, B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 8, p. 805-15, 2007.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, [S.I.], v. 66, p. 1485-9, 2006.

WINGERCHUK, D.M.; WEINSHENKER, B.G. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am.*, [S.I.], v. 10, n. 4, p. 611-24, 2000.

YOUNG, C.A. Factors predisposing to the development of multiple sclerosis. *Advance Access Publication*, [S.I.], v. 104, p. 383-6, 2011.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento para uso de Banco de Dados (TCUD)

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS

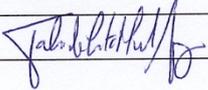
Os pesquisadores abaixo assinados, responsáveis e colaboradores do Projeto de pesquisa intitulado: Esclerose Múltipla Maligna: fatores prognósticos clínicos, demográficos, socioculturais e terapêuticos

comprometem-se a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados do ambulatório de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas do Hospital Federal da Lagoa

garantindo a plena confidencialidade dos mesmos e identidade dos pacientes.

Concordam, igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Rio de Janeiro, 25 de fevereiro de 2013

Nome do Pesquisador	Assinatura
Fabiano da Costa Henrique de Araújo	

Concordância do Responsável pelo Serviço de Arquivo Médico

ANEXO A - Critérios Diagnósticos para Esclerose Múltipla

CRITÉRIOS DE POSER

Esclerose múltipla	Número de surtos	Número de sistemas comprometidos		Evidências paraclínicas	Bandas oligoclonais ou aumento do índice de IgG no LCR
Clinicamente definida	2	2			
Clinicamente definida	2	1	e	1	
Laboratorialmente definida	2	1	ou	1	+
Laboratorialmente definida	1	2			+
Laboratorialmente definida	1	1	e	1	+
Clinicamente provável	2	1			
Clinicamente provável	1	2			
Clinicamente provável	1	1	e	1	
Laboratorialmente provável	2				+

CRITÉRIOS DE McDONALD 2001

Apresentação clínica	Dados adicionais para diagnóstico de EM
2 ou mais surtos**; evidência clínica de 2 ou mais lesões	Nenhum necessário. No entanto, se testes forem realizados e forem negativos (por exemplo, RM e LCR normais), é preciso muita cautela antes de se diagnosticar EM, devendo ser considerados diagnósticos alternativos. Não deve haver explicação melhor para os sintomas e deve haver alguma evidência objetiva que suporte o diagnóstico de EM
2 ou mais ataques; evidência clínica de 1 lesão	Documentar disseminação no espaço, demonstrável por: alterações típicas na RM que preencham os critérios de Barkhof ; ou 2 ou mais lesões sugestivas de EM associadas a LCR sugestivo; ou novo surto posterior acometendo local diferente
1 surto, com evidência clínica de 2 ou mais lesões	Documentar disseminação no tempo, demonstrável por: alterações típicas de novos surtos em RM realizadas posteriormente; novo surto posterior
1 surto, com evidência clínica de 1 lesão	Documentar disseminação no espaço, demonstrável por: alterações típicas na RM que preencham os critérios de Barkhof ; ou 2 ou mais lesões sugestivas de EM associadas a LCR sugestivo; ou

	novo surto posterior acometendo local diferente Documentar também: Disseminação no tempo, demonstrável por: alterações típicas de novos surtos em RM realizadas posteriormente; novo surto posterior
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM	Um ano de progressão de doença (determinada retrospectiva e prospectivamente) associado a 2 ou mais dos seguintes critérios: RM característica de EM (9 ou mais lesões em T2); RM característica em medula espinal (2 lesões focais em T2); LCR sugestivo

* Se os critérios forem preenchidos e não houver outra explicação para a apresentação clínica, o diagnóstico será de EM. Se houver suspeita clínica de EM, mas os critérios não forem preenchidos, o diagnóstico será de "EM possível"; Se outro diagnóstico surgir durante a avaliação clínica que explique melhor a sintomatologia, o diagnóstico não será de EM.

** Um surto é definido como um episódio de alterações neurológicas provavelmente de origem inflamatória e desmielinizante. Deve haver alterações objetivas (com suporte de achados objetivos) ou observação objetiva de que o evento durou no mínimo 24 horas.

Critérios radiológicos de Barkoff (ressonância magnética) para EM

Devem ser preenchidos pelo menos 3 dos 4 critérios
Nove lesões hiperintensas em T2 ou 1 lesão que capte gadolínio em T1
Pelo menos uma lesão justacortical
Pelo menos uma lesão infratentorial
Pelo menos três lesões periventriculares

CRITÉRIOS DE McDONALD 2010

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 surtos • evidência clínica de ≥ 2 lesões ou evidência clínica de 1 lesão com evidência por anamnese de surto prévio 	Nenhum.
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 surtos • evidência clínica de 1 lesão 	Disseminação espacial demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou medula espinal); ou • Aguardar novo surto com topografia diferente
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto 	Disseminação no tempo demonstrada por:

<ul style="list-style-type: none"> • evidência clínica de ≥ 2 lesões 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio;ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base; ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto • evidência clínica de uma lesão (CIS) 	<p>Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por:</p> <p>Disseminação no espaço:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no CNS (periventricular, justacortical, infratentorial, ou na medula espinhal); ou • Aguardar pela ocorrência de um surto que afete uma área diferente no SNC; e <p>Disseminação no tempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio;ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de gadolínio em RM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RM de base. ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
<p>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</p>	<p>1 ano de progressão de doença (retro e prospetivamente determinada) mais 2 de 3 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de disseminação espacial no cérebro, com base em ≥ 1 lesão em T2, nas regiões típicas de EM (periventricular, justacortical ou infratentorial) • Evidência de disseminação espacial na medula espinhal, com base em ≥ 2 lesões em T2 na medula espinhal • Evidência de bandas oligoclonais por focalização isoeétrica e/ou aumento do índice IgG

ANEXO B - Sistemas Funcionais para a Escala de Kurtzke (1983)

Sistemas Funcionais

1 - Funções Piramidais:

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem déficit funcional
- 2 - Déficit mínimo
- 3 - Leve a moderada paraparesia ou hemiparesia, com fadiga ou monoparesia severa (quase nenhuma função)
- 4 - Importante paraparesia ou hemiparesia (a função é difícil); ou moderada quadriparesia; ou monoplegia
- 5 - Paraplegia, hemiplegia ou grave quadriparesia
- 6 - Quadriplegia
- 9 - Desconhecido

2 - Funções Cerebelares:

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem dificuldades
- 2 - Ataxia leve
- 3 - Ataxia de tronco ou membros moderada
- 4 - Ataxia moderada nos 4 membros
- 5 - Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
- 9 - Desconhecido

3 - Funções do Tronco Cerebral:

- 0 - Normal
- 1 - Apenas sinais
- 2 - Nistagmo moderado ou leve deficiência
- 3 - Nistagmo severo, marcada fraqueza extraocular ou moderada deficiência de outro nervo craniano
- 4 - Disartria marcada ou outra deficiência
- 5 - Incapacidade de deglutir ou falar
- 9 - Desconhecido

4 - Funções sensitivas:

0 - Normal

1 - Vibratória ou grafestesia diminuída apenas em 1 ou 2 membros

2 - Leve hipoestesia tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou moderada diminuição da vibratória em 1 ou 2 membros

3 - Moderada diminuição da tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou anestesia vibratória em 1 ou 2 membros; hipoestesia tátil ou dolorosa leve e/ou moderada hipoestesia em todos os testes da proprioceptiva em 3 ou 4 membros

4 - Marcada hipoestesia tátil ou dolorosa ou proprioceptiva, sozinha ou combinada em 1 ou 2 membros; e/ou severa perda da propriocepção em mais de 2 membros

5 - Anestesia em 1 ou 2 membros; ou moderada perda da dolorosa ou tátil e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça

9 - Desconhecido

5 - Funções Vesicais e Intestinais:

0 - Normal

1 - Urgência ou retenção urinária leve

2 - Alterações moderadas (auto-cateterismo intermitente, compressão manual para evacuar a bexiga ou retirada manual de fezes)

3 - Incontinência urinária freqüente

4 - Necessidade quase constante de cateterismo ou auxílio constante para evacuar

5 - Perda da função vesical

6 - Perda da função vesical e intestinal

9 - Desconhecido

6 - Função Visual (ou Óptica)

0 - Normal

1 - Escotoma com acuidade visual corrigida melhor que 20\30

2 - Pior olho com escotoma com máxima acuidade visual entre 20\30 e 20\59

3 - Olho pior com grande escotoma, ou moderada diminuição do campo visual mas com acuidade visual de 20\60 a 20\99

4 - Olho pior com grande diminuição do campo visual e acuidade visual

máxima de 20\100 a 20\200; ou item 3 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos

5 - Pior olho com acuidade visual mínima e melhor olho de 20\60 ou menos

6 - Grau 5 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos

9 - Desconhecido

7 - Função Mental:

0 - Normal

1 - Alteração do humor apenas, não afeta o

DSS 2 - Leve decréscimo das funções mentais

3 - Marcado decréscimo das funções mentais

4 - Síndrome mental crônica moderada

5 - Demência ou Síndrome Mental severa e incompetência

9 - Desconhecido

8 - Outras Funções:

Qualquer outro achado atribuído a Esclerose Múltipla

ANEXO C - Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*)

Uma vez classificados todos os FS, utilizamos estes índices para o cálculo do EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), que reflete o estado atual da deficiência do paciente com EM mostrando até que ponto as seqüelas da doença afetaram sua função.

0.0 - Exame neurológico normal (FS grau 0).

1.0 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS (1 FS 1)

1.5 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS, excluindo função cerebral grau 1 (mais de 1 FS 1)

2.0 - Deficiência mínima em 1 FS (1 FS 2, outros 0 ou 1)

2.5 - Deficiência mínima em 2 FS (2 FS 2, outros 0 ou 1).

3.0 - Deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3, outros 0 ou 1) ou deficiência leve em 3 ou 4 FS (3 ou 4 FS 2, outros 0 ou 1), embora com marcha livre.

3.5 - Marcha livre mas com deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3) e 1 ou 2 FS 2, ou 2 FS 3, ou 5 FS 2 (outros 0 ou 1).

4.0 - Marcha livre sem órtese, independente, por 12 h/dia apesar de deficiência relativamente severa de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores excedendo os limites dos passos anteriores, capaz de andar sem auxílio e sem descanso por 500 metros.

4.5 - Marcha livre sem auxílio durante grande parte do dia, capaz de trabalhar o dia todo, pode no entanto ter alguma limitação para atividade livre ou requerer mínima assistência; caracterizado por deficiência relativamente severa consistindo de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores e marcha livre por 300 metros.

5.0 - Marcha livre por 200 metros; deficiência severa atrapalhando as atividades diárias; geralmente 1 FS 5 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores.

5.5 - Marcha livre por 100 metros; deficiência severa para impedir as Atividades de Vida Diária (AVD), (1 FS 5, outros 0 ou 1)

6.0 - Auxílio intermitente ou unilateral (bengala, muleta, aparelho tutor, órtese) necessário para andar 100 metros com ou sem descansar (+ de 2 FS 3)

6.5 - Auxílio bilateral constante para andar 20 metros (+ de 2 FS 3)

7.0 - Incapaz de andar 5 metros mesmo com auxílio, necessita de cadeira-de-rodas (CR) comum e faz transferência sozinho, toca a CR por 12 h/dia (= de 1 FS 4; muito raramente só 1 FS 5).

7.5 - Incapaz de andar mais que poucos passos, restrito à CR, pode precisar de auxílio para transferência, toca a CR, mas não pode se manter na CR comum o dia todo. Pode necessitar de CR motorizada (+ de 1 FS 4+).

8.0 - Essencialmente restrito ao leito ou CR, pode ficar na CR boa parte do dia, mantém muitos cuidados pessoais, geralmente tem o uso efetivo dos membros superiores (FS 4 em muitos sistemas)

8.5 - Restrito ao leito boa parte do dia, tem alguma função de membros superiores; mantém alguns cuidados pessoais (FS 4 em vários sistemas).

9.0 - Dependente no leito; pode se comunicar e se alimentar (FS 4 na maioria)

9.5 - Totalmente dependente no leito, incapaz de deglutir ou se alimentar (todos os FS 4 ou 5).

10 - Morte por Esclerose Múltipla.

ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gafrée Guinle - HUGG

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esclerose múltipla maligna : fatores prognósticos clínicos, demográficos, socioculturais e terapêuticos.

Pesquisador: Fabrício Hampshire

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06010013.4.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 336.751

Data da Relatoria: 11/06/2013

Apresentação do Projeto:

estudo observacional retrospectivo de pacientes com esclerose múltipla com evolução maligna para análise de fatores clínicos, demográficos e terapêuticos relacionados com essa evolução.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar e analisar a influência de fatores clínicos, demográficos, socioculturais associados ao curso grave da esclerose múltipla classificada como λ maligna.

Avaliar o grau de influência de fatores clínicos como: idade de início, tipo e número de manifestações iniciais, recuperação do primeiro surto, número de surtos no primeiro ano da doença, intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos número na taxa de progressão da EM maligna

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios: Há grande importância no seu estudo por implicações individuais e coletivas. A Esclerose Múltipla é responsável por incapacitação para o trabalho justamente na fase economicamente mais produtiva, provocando, dessa forma, grande impacto pessoal, previdenciário e econômico. Dessa forma, a identificação de fatores relacionados com uma pior evolução pode auxiliar na escolha de tratamento precoce e eficiente para, dessa forma, atenuar a gravidade da doença, minimizar o prejuízo na qualidade de vida dos

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)1264-5317

Fax: (21)1264-5177

E-mail: hugg@unirio.br;cephugg@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E
GUINLE/HUGG/UNIRIO



Continuação do Parecer: 336.751

pacientes e reduzir custos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de delineamento: O estudo será do tipo observacional analítico longitudinal retrospectivo. Os prontuários médicos serão revisados, e quando houver necessidade de complementação, os pacientes serão convocados para entrevista.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisador apresentou TCLE comprometendo-se a preservar a identificação e o anonimato do paciente.

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência Resolvida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2013

Assinador por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** hugg@unirio.br;cephugg@gmail.com