



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

CRISTIANE BORGES PATROCLO

**O CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE
ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO**

RIO DE JANEIRO
2013

CRISTIANE BORGES PATROCLO

**O CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE
ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO**

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.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti
Fragoso

RIO DE JANEIRO
2013

P314 Patroclo, Cristiane Borges.
O conhecimento das pacientes sobre as relações entre esclerose múltipla e gestação / Cristiane Borges Patroclo, 2013.
83 f. ; 30 cm

Orientadora: Yara Dadalti Fragoso.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Esclerose múltipla. 2. Maternidade. 3. Gravidez. 4. Aleitamento materno. I. Fragoso, Yara Dadalti. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD – 616.834

CRISTIANE BORGES PATROCLO

**O CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE
ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO**

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.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti Fragoso
Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

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

Prof^a. Dr^a. Claudia Maria Miranda Santos

DEDICATÓRIA

Para as pacientes que gentilmente compartilharam suas histórias.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Claudia Maria Miranda Santos, à Dra. Regina Maria Papais Alvarenga, à Dra. Yara Dadalti Fragoso, à equipe do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital Federal da Lagoa e à Associação de Pacientes com Esclerose Múltipla do estado do Rio de Janeiro.

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla acomete preferencialmente o sexo feminino, com idade de início entre 20 e 40 anos. Acometendo esta faixa etária é mais do que esperado que a gestação suscite questionamentos em pacientes e profissionais de saúde. Entretanto, apesar dos crescentes avanços nas pesquisas sobre o tema, pouco se sabe sobre o conhecimento das próprias pacientes sobre o assunto.

Objetivo: Avaliar o conhecimento de pacientes brasileiras sobre as relações entre gestação e esclerose múltipla e suas fontes de informação sobre o tema.

Metodologia: Foram entrevistadas 77 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla em acompanhamento ambulatorial em um hospital público da cidade do Rio de Janeiro.

Resultados: As pacientes entrevistadas eram em sua maioria brancas, com idade média de 39,4 anos, com forma remitente-recorrente da doença, somando 112 gestações. Demonstraram conhecimento sobre a possibilidade de gestação, riscos de complicações maternas, possibilidade de amamentação e contra-indicação ao uso de medicação durante a gestação. Entretanto desconheciam questões relacionadas a mudanças no padrão de surtos na gestação e pós-parto, tipo de parto e anestesia mais indicados a tais pacientes. Foi observada maior participação do neurologista como fonte de informação sobre a esclerose múltipla de maneira geral do que sobre as relações entre esclerose múltipla e gestação.

Conclusão: As pacientes ainda carecem de conhecimento sobre as relações entre gestação e esclerose múltipla. Seus médicos neurologistas não são a sua principal fonte de informação sobre o assunto, ainda que sejam sua principal referência sobre esclerose múltipla de uma forma geral. O médico neurologista deve participar mais na orientação de suas pacientes sobre as relações entre esclerose múltipla e gestação a fim proporcionar maior esclarecimento às mesmas.

Palavras-chave: Gestação. Amamentação. Maternidade. Esclerose múltipla.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis affects mainly females, the first symptoms beginning between 20 and 40 years old. Affecting this group it is more than expected that pregnancy raises questions for patients and health professionals. However, despite the recent advances in research on the topic, little is known about the knowledge of their own patients about it. **Objective:** To evaluate the knowledge of Brazilian patients about the relationship between pregnancy and multiple sclerosis and identify their sources of information on this subject. **Methods:** We interviewed 77 patients with multiple sclerosis outpatient treatment at a public hospital in the city of Rio de Janeiro. **Results:** The patients interviewed were mostly white, with a mean age of 39.4 years, predominantly with relapsing-remitting form of the disease, adding 112 pregnancies. They demonstrated knowledge of the possibility of pregnancy, the risk of maternal complications, possibility of breastfeeding and contraindication to the use of medication during pregnancy. However they were unaware of issues related to changes in the pattern of relapses during pregnancy and postpartum, best type of anesthesia and delivery suited to such patients. Was observed greater participation of neurologist as a source of information about multiple sclerosis in general than on the relationship between multiple sclerosis and pregnancy. **Conclusion:** The patients still lack knowledge about the relationship between pregnancy and multiple sclerosis. Their neurologists are not the main source of information on the subject, even if they are the primary reference on multiple sclerosis in general. The medical neurologist should participate more in the direction of their patients about the relationship between multiple sclerosis and pregnancy in order to provide greater clarity to them.

Keywords: Pregnancy. Breastfeeding. Maternity. Multiple sclerosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características Gerais	39
Tabela 2	História gestacional	42
Tabela 3	Esclerose múltipla e Gestação	43
Tabela 4	Respostas	45
Tabela 5	Fonte de Informação 1.....	48
Tabela 6	Fonte de Informação 2.....	49
Tabela 7	Acertos na população brasileira.....	50
Tabela 8	Acertos: Brasil x Alemanha	50
Tabela 9	Comparação entre grupos de acordo com acertos	51
Tabela 10	Menos e mais acertos	52
Tabela 11	Nulíparas x Gestantes	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EUA	Estados Unidos da America
HLA	Antígeno Humano Leucocitário
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
MCH	Complexo Maior de Histocompatibilidade
NK	<i>Natural Killer</i>
PP	Primariamente Progressiva
RM	Ressonância Magnética
RR	Remitente-Recorrente
SC	Subcutânea
SCI	Síndrome Clínica Isolada
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Secundariamente Progressiva
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	<i>T-helper</i>
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral-alfa
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVOS	13
3.1	OBJETIVO GERAL	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4	REVISÃO DA LITERATURA	14
4.1	ESCLEROSE MÚLTIPLA	14
4.1.1	Aspectos Gerais	14
4.1.2	Epidemiologia	14
4.1.3	Fatores de Risco	15
4.1.3.1	Genéticos	15
4.1.3.2	Ambientais	16
4.1.4	Manifestações Clínicas	17
4.1.5	Critérios Diagnósticos	19
4.1.6	Tratamento	20
4.1.7	Imunopatogenia da Esclerose Múltipla	21
5	IMUNOLOGIA DA GESTAÇÃO	23
6	ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO	25
6.1	EFEITOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA SOBRE A GESTAÇÃO	26
6.1.1	Fertilidade	26
6.1.2	Anticoncepção	26
6.1.3	Parto	26
6.1.4	Amamentação	27
6.1.5	Complicações Materno-fetais	27
6.2	EFEITOS DA GESTAÇÃO SOBRE A ESCLEROSE MULTIPLA	29
6.2.1	Suscetibilidade	29
6.2.2	Frequência de surtos	29
6.2.3	Prognóstico	30
6.3	PERCEPÇÃO DAS PACIENTES	31
6.3.1	Dúvidas	31
6.3.2	Conhecimento	32

6.3.3	Fonte de informação	33
7	DESENVOLVIMENTO	35
8	RESULTADOS	37
8.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS E ESCLEROSE MÚLTIPLA	37
8.1.1	Idade	37
8.1.2	Grau de Escolaridade	37
8.1.3	Estado Civil	37
8.1.4	Cor da Pele	37
8.1.5	Forma Clínica	38
8.1.6	Idade de Início dos Sintomas	38
8.1.7	Idade de Diagnóstico	38
8.1.8	Tempo de Doença	38
8.1.9	Grau de Incapacidade	38
8.1.10	Medicações	38
8.2	HISTÓRIA GESTACIONAL	40
8.2.1	Idade na Menarca	40
8.2.2	Gestações	40
8.2.3	Partos	40
8.2.4	Abortos	40
8.2.5	Complicações Maternas	40
8.2.6	Dados dos filhos	41
8.2.7	Amamentação	41
8.3	ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO	43
8.3.1	Surtos	43
8.3.2	Medicação	43
8.4	CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO	44
9	DISCUSSÃO	54
10	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68
	APÊNDICE B - Questionário	70
	ANEXO A - Questionário em alemão	76

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a mais frequente das doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC). Acomete preferencialmente o sexo feminino com idade de início entre 20 e 40 anos (POSER, 1994). Trata-se de uma população de mulheres em idade fértil, sendo a gestação um evento que invariavelmente suscita questionamentos em pacientes e profissionais de saúde quanto ao risco de complicações maternas e fetais, bem como à possibilidade de agravamento do quadro neurológico.

As relações entre a EM e o ciclo gravídico puerperal já foram descritas anteriormente, principalmente em populações caucasianas portadoras da forma remitente recorrente (RR) da doença. Os achados mais consistentes entre diferentes autores referem-se ao impacto da gestação no curso da doença em curto prazo (FINKELSZTEJN et al., 2011).

Apesar de todos os esforços empregados no aumento do conhecimento dos profissionais que lidam com pacientes com EM, pouco se sabe sobre o conhecimento das próprias pacientes sobre o tema. Na literatura apenas um estudo, em população alemã, avaliou qualitativa e quantitativamente o assunto (ALBRETCHT et al., 2010).

Em nosso país, nos últimos cinco anos, pesquisas se voltaram para a questão das relações entre a EM e gestação (FRAGOSO et al., 2009; FINKELSZTEJN et al., 2011, FRAGOSO et al., 2013). Mas sem considerações a cerca do conhecimento das pacientes sobre o tema.

Desse modo, embora a literatura mundial e o conhecimento médico pareçam estar enriquecendo no assunto o mesmo pode não estar acontecendo com o as pacientes. Assim sendo, é de pouca valia na prática diária termos muitos trabalhos publicados com dados de segurança na gravidez se as pacientes e seus familiares pouco ou nada sabem sobre o assunto.

2 JUSTIFICATIVA

A presente dissertação de mestrado se justifica em razão do potencial desconhecimento das pacientes com EM sobre o impacto da gestação em sua doença. Esse fato poderia influenciar na decisão de ter ou não filhos, e também na adesão ao tratamento medicamentoso.

Configura-se em uma oportunidade para futura elaboração de estratégias de informação às pacientes e seus familiares quanto aos riscos relacionados à gestação na EM.

A presente dissertação consiste ainda numa intersecção entre os estudos de dois centros nacionais. Aqueles da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio) em conjunto com o Hospital Federal da Lagoa sobre o tema EM, cujos primeiros trabalhos datam de mais de quinze anos (PAPAI-ALVARENGA et al., 1995). E as pesquisas da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES) sobre as relações da doença e a gestação (FRAGOSO et al., 2009; FINKELSZTEJN et al., 2011, FRAGOSO et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o conhecimento de um grupo de pacientes brasileiras sobre as relações entre gestação e EM.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o conhecimento de um grupo de pacientes brasileiras sobre o impacto da gestação na EM e os possíveis fatores a ela relacionados.

Identificar a fonte de conhecimento das pacientes sobre o tema.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

4.1.1 Aspectos Gerais

Descrita com detalhes em meados do século XIX por Charcot, Carswell e Cruveilhier, a EM caracteriza-se pela presença de placas de inflamação e desmielinização dispersas pela substância branca no SNC. Em sua fase aguda as lesões exibem predominantemente um infiltrado inflamatório com subsequente remielinização. Cronicamente observa-se hipocelularidade com perda de mielina, acompanhada por redução da densidade axonal e cicatriz glial (WU; ALVAREZ, 2011).

É uma doença crônica, degenerativa, e constitui-se na principal causa de incapacidade em indivíduos jovens em certas populações (RAMAGOPALAN et al., 2010).

A EM é a mais comum dentre as doenças que constituem o heterogêneo grupo de doenças desmielinizantes idiopáticas do SNC (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005).

4.1.2 Epidemiologia

A EM é mais incidente em caucasianos de origem européia, em especial de regiões de alta latitude. Afeta principalmente o sexo feminino, com sintomas iniciados entre 20 e 40 anos (POSER, 1994).

Apresenta uma distribuição geográfica peculiar, sendo mais comum no hemisfério Norte do que no Sul. Observa-se um nítido gradiente norte-sul no hemisfério Norte, com a frequência da doença aumentando à medida que se afasta da linha do Equador (MELCON et al., 2013). Um gradiente sul-norte, com as maiores prevalências em direção ao pólo Sul, pode ser demonstrado no hemisfério Sul, porém sem tanta nitidez (MELCON et al., 2013). As maiores incidências da doença no globo são observadas no Reino Unido (especialmente na Escócia), Irlanda, Noruega, Suécia, Dinamarca, Islândia, Suíça, Estados Unidos da América (EUA),

Canadá e Nova Zelândia (POSER, 1994; ROSATI, 2001; MELCON et al., 2013). Sua ocorrência é menos frequente na África e na América do Sul (POSER, 1994; ROSATI, 2001; MELCON et al., 2013).

Tal padrão de distribuição não tem uma explicação definitiva, sendo evocados fatores históricos relacionados à migração Viking, e ambientais relativos à incidência da radiação solar no globo (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

Nosso país enquadra-se na zona de baixa prevalência de Kurtzke (KURTZKE, 1995), com frequência de 1,3 a 12,5 casos para 100.000 pessoas dependendo da região estudada (PAPAI-ALVARENGA et al., 1995; OLIVEIRA et al., 1999; MOREIRA et al., 2000; ARRUDA et al., 2001; FERREIRA et al., 2004; FRAGOSO et al., 2005; CARDOSO et al., 2006; GRZESIUK, 2006; SANTOS; YOKOTA; DIAS, 2007; FINKELSZTEJN, 2009; MELCON et al., 2013).

4.1.3 Fatores de Risco

A EM é uma doença etiologicamente heterogênea. Aparentemente desenvolve-se em indivíduos geneticamente susceptíveis expostos a determinados fatores ambientais. Entretanto, a exata parcela de contribuição de cada um desses fatores e a forma como interagem permanecem desconhecidos (RAMAGOPALAN et al., 2011).

4.1.3.1 Genéticos

Diversas observações indicam uma contribuição genética para o desenvolvimento da EM (SAWCER, 2008; GOURRARD et al., 2012).

Cerca de 15 a 20% dos pacientes relatam história familiar positiva (SAWCER, 2008) um valor não atribuível somente ao acaso. A razão de risco para irmãos de indivíduos doentes é cerca de 15, resultado provavelmente da combinação de influência genética e ambiental (SAWCER, 2008). O risco de desenvolvimento da doença é maior entre gêmeos monozigóticos do que nos dizigóticos (DYMENT; EBERS; SADOVNICK, 2004; SAWCER, 2008).

É bem estabelecida a associação entre o risco de EM e os seguintes fenótipos do antígeno humano leucocitário (HLA): HLA-A3, HLA-B7 e HLA-DR15 (GOURRARD et al., 2012). A associação com o alelo DRB1*1501 pode ser evidenciada em quase todas as populações testadas (SAWCER, 2008; IMSGC, 2011). Em populações europeias a associação com a doença é extensiva ainda aos alelos DQA1*0102 e DQB1*0602 (DYMENT; EBERS; SADOVNICK, 2004; GOURRARD et al., 2012). Enquanto estudos em populações brasileiras afrodescendente mostram associação com DQB1*0602-DQA1*0102 na ausência do DRB1*1501.71 (CABALLERO et al., 1999; GOURRARD et al., 2012).

Ainda com relação ao HLA, sugere-se que o HLA-A*0201 confira proteção à doença (IMSGC, 2011; GOURRARD et al., 2012).

Já os genes possivelmente implicados no desenvolvimento da doença relacionam-se em sua maioria à resposta imune, especialmente à diferenciação de linfócitos *T-helper* (Th) (IMSGC, 2011). Apesar dos diversos genes candidatos nenhum isoladamente parece exercer efeito significativo no risco de desenvolvimento da doença, sendo sua herança provavelmente poligênica (IMSGC, 2010). A completa extensão e natureza da influencia genética no risco da doença é certamente complexa e pouco conhecida (SAWCER, 2008; IMSGC, 2011).

4.1.3.2 Ambientais

Também são inúmeras as observações a favor da existência de um ou mais fatores ambientais na patogênese da EM (ASCHERIO; MUNGER, 2007).

Sua prevalência varia com a geografia, aumentando à medida que se distancia da linha do Equador (MELCON et al., 2013). Migrações podem alterar o risco de ocorrência da doença dependendo da idade em que tenham ocorrido. Descendentes de imigrantes frequentemente apresentam taxas de prevalência similares à dos indivíduos do local residência e diferentes daquelas do local de origem de seus ascendentes (HOGANCAMP et al., 1997; RAMAGOPALAN et al., 2010).

Não apenas a presença de um fator ambiental, mas também a época de sua exposição parece ser fator crucial para o desenvolvimento da doença. Acredita-se

que sua influência seja maior antes da adolescência e ausente após a quinta década de vida (RAMAGOPALAN et al., 2010; RAMAGOPALAN et al., 2011).

Dentre os diversos fatores ambientais sugeridos como relacionados ao desenvolvimento da EM, atualmente tem merecido maior atenção: o vírus Epstein-Barr (HANDEL et al., 2010) (RAMAGOPALAN et al., 2010) (LASSMANN et al., 2011) (ASCHERIO; MUNGER, 2007), infestações parasitárias - Hipótese da higiene (ASCHERIO; MUNGER, 2007) (FLEMING; COOK, 2006) (SOTGIU et al., 2008) e a vitamina D (HAYES et al., 1997) (CANTORNA, 2000; PIEROTT-DESEILLIGNY et al., 2010) (NIEVES et al., 1994; DE LUCA; ZIEROLD, 1998; MUNGER et al., 2004; MUNGER et al., 2006; CORREALE et al., 2009). Além desses, ano e mês de nascimento, de forma ainda não completamente compreendida, também parecem exercer influência no risco de desenvolvimento da doença.

4.1.4 Manifestações Clínicas

A EM inicia-se por um período assintomático, de duração desconhecida, cuja existência é sugerida pela síndrome radiológica isolada (CHATAWAY, 2010).

Sua apresentação inicial ocorre usualmente sob a forma de síndrome clínica isolada (SCI) (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005). Entretanto, diante de uma primeira manifestação clínica o diagnóstico de EM pode não ser evidente. Dentre os pacientes com doenças desmielinizantes idiopáticas do SNC que inauguram sua doença com SCI, 88% dos que apresentam exame de Ressonância Magnética (RM) sugestiva de EM irão desenvolver doença clinicamente definida em 14 anos segundo critérios de Poser. Em contra partida, 19% com RM inicial normal irão desenvolver a doença (BREX et al., 2002).

Após a manifestação inicial, a maior parte dos pacientes evolui em surtos. São sintomas ou sinais de evento desmielinizante no SNC com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção (POLMAN et al., 2011). A maioria dos pacientes apresenta remissão completa dos sintomas entre os surtos. É a forma remitente recorrente (RR) da doença (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005).

Após período variável observa-se o acúmulo gradual de déficits após cada novo surto. Segue-se a progressão da doença independente, e usualmente na

ausência, de novos surtos. É a forma secundariamente progressiva (SP) da doença (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005).

De 7 a 15% dos pacientes apresentam progressão insidiosa da doença a partir do primeiro surto, caracterizando a forma primariamente progressiva (PP) da doença (ANTEL et al., 2012). É segunda forma mais comum da doença, e aquela com pior prognóstico (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005; ANTEL et al., 2012).

Há ainda pacientes que permanecem completamente funcionais após 10 ou 15 anos de doença. É a forma benigna da EM (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005; GLAD et al., 2010).

O principal medidor da incapacidade em EM utilizado na maior parte dos estudos é o *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) proposto por Kurtzke (KURTZKE, 1983). O valor de EDSS igual a seis é considerado o marco para doença progressiva (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005). E aquele igual ou inferior a 2,0; 3,0 ou 4,0 (dependendo da definição), após 10 ou 15 anos de doença o critério para sua forma benigna (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005; GLAD et al., 2010).

Apesar de sensível e facilmente aplicável em ambulatório o EDSS não contempla a avaliação cognitiva, sendo esse tipo de disfunção demonstrada com cada vez mais frequência e de forma cada vez mais precoce nos pacientes com EM (STAFF; LUCCHINETTI; KEEGAN, 2009; FERREIRA, 2010).

A cerca da história natural e evolução da doença, vários preditores de incapacidade em longo prazo são identificados: sexo masculino; início após os 40 anos; sintomas motores, cerebelares ou esfinterianos na apresentação; doença multifocal já em seu início; surtos freqüentes nos primeiros cinco anos de doença; curto período para atingir EDSS igual a 4,0; curso progressivo; atrofia cerebral em exames de imagem, presença do alelo ϵ 4 da APOE (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005). O EDSS em cinco anos correlaciona-se bem com o prognóstico em longo prazo, sendo o comportamento da doença estabelecido na maior parte dos pacientes nessa ocasião (TREMLET et al., 2010).

A sobrevida dos pacientes com EM é superior a 25 anos após seu diagnóstico. Em cerca de 50% dos casos, a causa de morte é outra que não a doença (KANTARCI; WEINSHENKER, 2005).

4.1.5 Critérios Diagnósticos

Desde suas primeiras versões, os critérios para o diagnóstico da EM se baseiam em sua característica disseminação no tempo e espaço (SCHUMACHER et al., 1965; POSER, 1983). Com o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico por imagem do SNC as evidências paraclínicas da doença ganharam crescente importância nos critérios para estabelecimento de seu diagnóstico (FAZEKAS et al., 1988; PATY et al., 1988; BARKHOF et al., 1997; FAZEKAS et al., 1999; TINTORÉ et al., 2000) (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005; POLMAN et al., 2011).

Desse modo, pode-se concluir o diagnóstico de EM nas seguintes situações, desde que não haja outra causa para o quadro apresentado:

Ocorrência de dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões; ou evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica compatível com surto anterior.

Ocorrência de dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de uma lesão. A disseminação no espaço demonstrada por uma ou mais lesões em T2 em pelo menos duas das quatro regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal). Alternativamente, espera-se por novo surto clínico implicando um sítio diferente no SNC.

Ocorrência de um surto; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões. A disseminação no tempo demonstrada pela presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não-captantes de gadolínio em qualquer época; e/ou uma nova lesão em T2 ou captante de gadolínio na RM de seguimento; independente da época da ressonância de base. Ou espera por um segundo surto clínico.

Ocorrência de um surto; evidencia clinica objetiva de uma lesão, SCI. Disseminação no espaço demonstrada por um ou mais lesões em T2 em pelo menos duas das quatro regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ou espera por um segundo surto clinico implicando sítio diferente no SNC. Disseminação no tempo demonstrada pela presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não-captantes de gadolínio em qualquer época; e/ou uma nova lesão em T2 ou captante de gadolínio na RM de seguimento; independente da época da RM de base ou espera por um segundo surto clínico.

Para o diagnóstico da forma PP devem ser preenchidos os critérios abaixo:

Progressão da doença por um ano (determinado de forma retrospectiva ou prospectiva) além de dois dos três dos seguintes:

Evidência de disseminação espacial no cérebro baseado em um ou mais lesões em T2 nas regiões características para EM (periventricular, justacortical ou infratentorial);

Evidência de disseminação especial na medula espinhal baseada em dois ou mais lesões na medula;

Líquor positivo (evidencia de bandas oligoclonais e/ou aumento de índice de IgG).

4.1.6 Tratamento

A terapia imunomoduladora é considerada a primeira linha dentre os tratamentos medicamentosos para a EM (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011). Isso se deve a sua capacidade de modificar a história natural da doença, demonstrada pela redução no número de surtos e carga de lesão na RM (BROWN et al., 2007; RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011).

Seu uso tem sido advogado de forma cada vez mais precoce, até mesmo após um episódio de SCI pela possibilidade de redução na taxa de posterior conversão para EM clinicamente definida (CLERICO et al., 2008).

Nessa classe de medicações estão: interferon (IFN) beta 1a (Avonex®, Rebif®), IFN beta 1b (Betaferon®) e acetato de glatiramer (Copaxone®).

Seu uso é indicado preferencialmente na forma RR. Na doença SP apenas o IFN beta 1a e IFN beta 1b estão indicados. Não existe benefício demonstrado com os imunomoduladores na forma PP (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011).

Diversas apresentações comerciais estão disponíveis: Avonex® (IFN beta-1a) 30 µg, utilizado uma vez na semana por via intramuscular (IM), Rebif® (IFN beta-1a) 22 or 44 µg empregado três vezes por semana por injeção subcutânea (SC), Betaferon® (IFN beta-1b), Betaseron® (INF beta-1b) e Extavia® (IFN beta-1b), todos na dose de 250 µg, administrados em dias alternados por via SC (MENDES; SÁ, 2011). Em sua apresentação comercial, Copaxone® 20 mg, é administrado por via SC diariamente (MENDES; SÁ, 2011).

Recentemente o fingolimode, um agente oral, tem sido empregado. (KAPPOS et al., 2010; COHEN et al., 2010; RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011). Nos Estados Unidos da América é liberada como primeira linha e na Europa como segunda linha (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011).

Diante de falhas terapêuticas, intolerância ou de formas pouco responsivas às drogas anteriores uma segunda linha de tratamento inclui: mitoxantrona e natalizumab (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011). A primeira um imunossupressor (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011) e o segundo um anticorpo monoclonal (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011).

As medicações para o tratamento da EM são usualmente utilizadas em esquema de monoterapia. Sua eficácia é medida pelo número de surtos, aumento da incapacidade e aparecimento de novas lesões na RM. Recomenda-se monitorização por imagem a intervalos de 6 a 12 meses. E mudança no esquema terapêutico caso dois dos três parâmetros citados apresentem modificação (RIO; COMABELLA; MONTALBAN, 2011).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) garante a distribuição gratuita das medicações para o tratamento da EM.

Até o momento todas as medicações imunomoduladoras são proscritas na gestação. Inclusive o acetato de galtiramer, considerado seguro nesse período (BORISOW et al., 2012). Durante a gravidez as exacerbações podem ser contidas com o uso de corticoesteróides e imunoglobulina. Essa última é ainda advogada como passível de redução da exacerbação da doença no puerpério quando administrada no pós parto imediato (BORISOW et al., 2012).

4.1.7 Imunopatogenia da Esclerose Múltipla

As principais células do sistema imune relacionadas à EM são os linfócitos. Mas também células constituintes de imunidade natural estão sendo cada vez mais implicadas nos mecanismos imunes que levam a doença (WU; ALVAREZ 2011).

Os linfócitos CD4 destacaram-se por um longo período em sua imunopatogenia com base em estudos experimentais de encefalomielite autoimune, o modelo animal da doença (KASPER; SHOEMAKER, 2010). Durante muito tempo, a EM foi explicada por um desequilíbrio entre linfócitos Th1 e Th2 em favor do

primeiro. A população Th1 caracteriza-se pelo estímulo à resposta imune celular através da produção de IFN-gama, interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa). Já os linfócitos Th2 estimulam a resposta imune humoral por meio da produção de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 (KASPER; SHOEMAKER, 2010).

Mais recentemente linfócitos produtores de IL17, identificados há menos de duas décadas, foram implicados na imunopatogenia da EM (WU; ALVAREZ 2011). Encontrados nos manguitos perivascularares e bordas das lesões ativas, são capazes de cruzar e danificar a barreira hematoencefálica, recrutar neutrófilos polimorfonucleares e monócitos, co-produzir citocinas (IL-21 e IL-22) e provocar lesão neuronal (WU; ALVAREZ 2011).

Outras categorias de linfócitos envolvidos na patogenia da EM incluem: linfócitos Treg CD4+CD25+ que expressam a proteína FOXP3 (KASPER; SHOEMAKER, 2010), linfócitos Treg CD127 (RAMAGOPALAN et al., 2010), linfócitos CD8 (RAMAGOPALAN et al., 2010; WU; ALVAREZ 2011) e linfócitos B ((WU; ALVAREZ 2011; IRELAND et al., 2012)

Alterações na imunidade inata também são descritas envolvendo células *natural killer* (NK) e apresentadoras de antígenos (GANDHI et al., 2010) (RAMAGOPALAN et al., 2010) (GANDHI et al., 2010; WU; ALVAREZ 2011).

O processo inflamatório na EM, afeta caracteristicamente a mielina, mas não está restrito a ela. Células neuronais são acometidas desde os estágios iniciais da doença (TRAPP et al., 1998). E os mecanismos para tal acometimento são diversos: lesão por anticorpos contra proteína precursora de mielina, citotoxicidade por grânulos liberados por linfócitos B, indução de apoptose mediada por receptores como FAS, liberação de citocinas como TNF-alfa, transecção direta, citotoxicidade mediada por macrófagos/microglia, ativação de receptores *Toll-like* (WU; ALVAREZ 2011).

Uma questão crucial a cerca da ação das células imunes no SNC diz respeito à invasão da barreira hematoencefálica. A facilitação desse processo em pacientes com EM, ainda que pouco compreendido, parece envolver as moléculas de adesão: antígeno de ativação muito tardia-4 (VLA-4) e ALCAM-1, além de quimiotaxinas: CXCL-12, CCR-6, CCR7, CCL19, CCL21 e CCR5 (WU; ALVAREZ 2011).

5 IMUNOLOGIA DA GESTAÇÃO

A gestação representa o período mais importante para a conservação da espécie. E sendo o sistema imune um dos sistemas protetores mais importantes para mãe e feto é durante a gestação que ele se mostra mais reforçado (MOR; CARDENAS, 2010). Ao mesmo tempo, o feto em desenvolvimento impõe ao sistema imune materno modificações em sua resposta ao ambiente a fim de evitar que reações imunes maternas coloquem em risco o seu desenvolvimento (MOR; CARDENAS, 2010).

Nos últimos anos, o clássico conceito de Medawar de imunossupressão materna durante a gestação tem sido substituído pela noção de imunomodulação nessa fase (MOR; CARDENAS, 2010; CHAOUAT et al., 2010). E a visão do feto como um corpo estranho, ou um enxerto semi-alogênico, sendo reavaliada (MOR; CARDENAS, 2010; CHAOUAT et al., 2010).

Durante o primeiro trimestre da gestação, células NK, macrófagos e células dendríticas infiltram a decídua e se acumulam ao redor das células trofoblásticas invasivas tendo papel crítico na invasão do trofoblasto no útero. Porém a presença de células imunes no sítio de implantação não se associa a resposta a um corpo estranho como sugerido anteriormente. Ao contrário, parece facilitar e proteger a gestação. O sistema imune no sítio da implantação não se mostra suprimido, mas ativo e precisamente regulado. Durante essa primeira fase da gestação o blastocisto precisa invadir a camada epitelial para se implantar, lesando o tecido endometrial, seguido pela substituição do endométrio e do tecido muscular liso dos vasos sanguíneos maternos pelo trofoblasto. Torna-se necessário um ambiente inflamatório para a reparação do epitélio uterino e remoção de debris, sendo o primeiro trimestre da gestação uma fase proinflamatória (MOR; CARDENAS, 2010).

O segundo trimestre da gestação caracteriza-se pelo rápido crescimento e desenvolvimento fetal, e pela indução de um estado antiinflamatório. As células maternas estão em íntimo contato com as células fetais trofoblásticas.

Por fim, durante a terceira e última fase da gestação o desenvolvimento do feto está completo. Observa-se nessa fase a reativação do sistema imunológico. A parturição é caracterizada pelo influxo de células imunes no miométrio a fim de promover o recrudescimento de resposta inflamatória. O ambiente proinflamatório

promove a contração uterina, a expulsão do bebê e rejeição da placenta (MOR; CARDENAS, 2010).

As células trofoblásticas não expressam complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe 1a. Desse modo os linfócitos maternos “ignoram” as células fetais (VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN; HEINEMAN; FAAS, 2003). As células trofoblásticas não vilosas por sua vez expressam HLA-G, uma molécula MHC 1b. Sua função parece estar relacionada a inibição das células NK uterinas (VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN; HEINEMAN; FAAS, 2003).

Durante muito tempo as modificações no sistema imune materno observadas no período gestacional foram atribuídas a um desequilíbrio na relação entre linfócitos Th1 e Th2 a favor desse último. Entretanto nos últimos dez anos, o paradigma Th1/Th2 tornou-se insuficiente para explicar a tolerância imunológica observada durante a gestação (SAITO et al., 2010). E atualmente o paradigma de escolha para justificar tal mecanismo envolve as células Th1/Th2/Th17 e Treg (SAITO et al., 2010).

Estudos ainda apontam resultados conflitantes sobre uma possível redução do número de células Th17 durante a gestação. Mas sabe-se que sua concentração na decídua é significativamente maior do que no sangue periférico. Sugere-se que tenham ação protetora contra organismos extracelulares e contribua para secreção de progesterona durante a gestação. Mas em excesso poderia induzir a abortamentos, e estaria ainda relacionado a partos prematuros e a preeclampsia. (SAITO et al., 2010).

As células Treg tem papel central na imunomodulação e indução de tolerância, com participação nas fases iniciais da gestação (SAITO et al., 2010).

6 ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO

A despeito da variabilidade geográfica de incidência da EM, a população de maior risco para manifestação da doença é a de mulheres em idade fértil.

Entretanto, as relações entre gestação e EM ainda suscitam escasso número de publicações. Em revisão sistemática de 1997 (DAMEK; SHUSTER, 1997) seu autor contabilizou 21 referências sobre gestação e EM. Dessas, apenas quinze posteriores ao ano de 1983 e nenhuma em população brasileira. Quatorze anos após, uma nova revisão sistemática (FINKELSZTEJN et al., 2011) por autores distintos identificou mais de 80 artigos originais desde 1983 abordando a questão dos efeitos de curto prazo da EM na gestação e vice versa. Vinte e três trabalhos foram utilizados na meta-análise. Desses, apenas um era referente a uma população brasileira.

Não é possível a simples extrapolação dos dados de literatura internacional para a população de pacientes brasileiras. Nossa população difere daquela caucasiana não apenas pela composição étnica, mas também quanto à exposição em intensidade distinta a fatores ambientais sugeridos como relevantes para a ocorrência da EM (POSER, 1994; RAMAGOPALAN et al., 2011).

Desse modo, nas últimas duas décadas um grande empenho tem sido observado nos pesquisadores nacionais na produção de dados referentes à doença em nossa população. Especialmente sobre as implicações da gestação, estudo multicêntrico em população de pacientes brasileiras mostrou dados concordantes com aqueles internacionais (FINKELSZTEJN et al., 2009; FINKELSZTEJN et al., 2011).

Tal fato sugere que essa seja uma área ainda pouco explorada, especialmente se consideramos as modificações sofridas no diagnóstico e tratamento da doença nas duas últimas décadas.

6.1 EFEITOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA SOBRE A GESTAÇÃO

6.1.1 Fertilidade

Questiona-se uma possível redução na fertilidade em mulheres com EM relacionada a alterações hormonais e disfunção sexual.

São descritos nessas pacientes níveis elevados de FSH, LH, prolactina e testosterona.

Entre as queixas sexuais incluem-se redução da libido, redução da sensibilidade e lubrificação vaginal, dificuldade em atingir o orgasmo e redução na frequência de relações sexuais (independente da condição marital) (BORISOW et al., 2012). Fadiga, alterações motoras, sensitivas e fatores psicológicos (constrangimento por limitações físicas, disfunção urinária ou intestinal, cateterismo ou medo de reprovação pelo parceiro) também produzem um efeito negativo sobre a sexualidade (BORISOW et al., 2012). E medicações tais como antidepressivos, ansiolíticos e para urgência miccional podem contribuir para disfunção sexual (BORISOW et al., 2012).

Estudos sugerem aumento no risco de surtos em vigência de terapêutica hormonal durante tratamento de reprodução assistida (BORISOW et al., 2012).

6.1.2 Anticoncepção

Não há aumento no risco de desenvolvimento de EM em usuárias de anticoncepcional oral (VILLARD-MACKINTOSH; VESSEY, 1993; DAMEK; SHUSTER, 1997; THOROGOOD; HANNAFORD, 1998).

E apesar de algumas sugestões (ALONSO; CLARK, 2009) não há prova de seu efeito protetor no risco de desenvolvimento da doença (BORISOW et al., 2012).

6.1.3 Parto

A frequência de partos cesarianos entre as pacientes com EM varia de 9.6 a 41.1% (FINKELSZTEJN et al., 2011).

Apesar de alguns autores (CHEN et al., 2009) aparentemente o diagnóstico de EM não se constitui numa indicação de parto cesariano. Trata-se de uma decisão obstétrica (WORTHINGTON et al., 1994) (BORISOW et al., 2012).

A opção por esse modalidade pode estar relacionada a questões culturais, religiosos e sociais (BORISOW et al., 2012).

6.1.4 Amamentação

A frequência de amamentação entre mães com EM varia entre 52.5 a 60.5% (FINKELSZTEJN et al., 2011).

Sua influência sobre a frequência de surtos no pós-parto ainda é controversa. Alguns autores sugerem um efeito protetor (LANGER-GOULD et al., 2009; LANGER-GOULD et al., 2010), outros não demonstram qualquer relação entre amamentação e os surtos (CONFAVREUX et al., 1998). Considera-se, porém a possibilidade de que tais resultados sejam influenciados pela interrupção da amamentação em função de surtos e da reintrodução de medicações (LANGER-GOULD et al., 2009; AIRAS et al., 2010). Tal fato poderia sugerir um falso aumento no número de surtos em pacientes que não amamentam por completo ou o fazem por curto período (BORISOW et al., 2012).

Ainda, fatores sociais, culturais e educacionais, podem estar relacionados a adesão ou não a amamentação pelas pacientes.

6.1.5 Complicações Materno-fetais

A EM não parece acarretar maior risco de complicações durante a gestação ou parto para pacientes e recém-nascidos (LORENZI; FORD, 2002; DAMEK; SHUSTER, 1997). Entretanto, observa-se que a maior parte dos estudos inclui pacientes com baixo EDSS o que pode influenciar em seus resultados (BORISOW et al., 2012).

Dentre as complicações materno-fetais são citadas por diferentes autores: placenta previa, sangramento materno excessivo, infecção, amniorrexe, sangramento fetal, crescimento intrauterino retardado, distócia de ombro (ROULLET

et al., 1993; CONFAVREUX et al., 1998; FINKELSZTEJN et al., 2011). Apesar de citada por alguns autores (CONFAVREUX et al., 1998; FINKELSZTEJN et al., 2011) não parece haver aumento no risco de eclampsia (DAMEK; SHUSTER, 1997).

As taxas de abortamento entre pacientes com EM é bastante variável, 4 a 30% (FINKELSZTEJN et al., 2011). Observa-se em estudos mais antigos relação entre sua ocorrência e o conhecimento prévio do diagnóstico de EM (POSER; POSER, 1983; ROULLET et al., 1993).

A taxa de prematuridade é cerca de 10% (FINKELSZTEJN et al., 2011).

A maior parte dos recém-nascidos apresenta peso normal ao nascimento apesar dos achados de alguns autores (WORTHINGTON et al., 1994; CHEN et al., 2009). A taxa de recém-nascidos com baixo peso é próximo a 6% (FINKELSZTEJN et al., 2011). Também não se observa alteração na circunferência cefálica em recém nascidos de pacientes com EM (WORTHINGTON et al., 1994) (LORENZI; FORD, 2002).

Malformações fetais apresentam taxas de 1.13 a 6.25% (FINKELSZTEJN et al., 2011). E não estão relacionadas à doença (POSER; POSER, 1983). São citados em diferentes estudos: múltiplas malformações fetais, estenose ureteral com hidronefrose leve, síndrome de Dandy-Walker, ventriculomegalia, síndrome de Down (ROULLET et al., 1993; CONFAVREUX et al., 1998; BOSKOVIC et al., 2005; FINKELSZTEJN et al., 2011).

A exposição à medicação para EM durante a gestação também não parece determinar maior risco de malformações fetais (FRAGOSO et al., 2009; FINKELSZTEJN et al., 2011). Entretanto, os poucos casos disponíveis referem-se a gestações não planejadas, sendo a exposição à medicação apenas nas primeiras semanas de gestação. Desse modo, permanece a recomendação para interrupção das drogas modificadoras da doença após iniciadas tentativas de concepção ou ao menos quando a gravidez for diagnosticada (BORISOW et al., 2012). Alguns autores, porém, referem como possíveis consequências à exposição a medicação: abortamento espontâneo, baixo peso (FRAGOSO et al., 2013; BOSKOVIC et al., 2005). Trata-se de uma questão relevante dado o número crescente de pacientes em uso de medicação modificadora da doença.

6.2 EFEITOS DA GESTAÇÃO SOBRE A ESCLEROSE MULTIPLA

6.2.1 Suscetibilidade

O surgimento da doença durante a gestação é infreqüente. Entretanto, o puerpério é sabidamente propício à ocorrência de um primeiro surto de EM (DAMEK; SHUSTER, 1997; LORENZI; FORD, 2002; POSER; POSER, 1983; ALONSO; CLARK, 2009). A gestação, segundo alguns autores, poderia exercer um papel protetor no desenvolvimento da doença (VILLARD-MACKINTOSH; VESSEY, 1993; PONSONBY et al., 2012).

Já nulíparas, comparadas a mulheres com história anterior de gestação, poderiam carregar um risco aumentado de desenvolvimento futuro da doença (DAMEK; SHUSTER, 1997; LORENZI; FORD, 2002) ou de início mais precoce da mesma (WORTHINGTON et al., 1994).

A maternidade não exerce um efeito negativo sobre o risco ou curso da EM. Entretanto deve-se atentar quanto a alguns vieses: pacientes com doença mais severa tendem a evitar a gestação, enquanto mulheres com formas benignas ou início tardio mais frequentemente decidem engravidar (BORISOW et al., 2012).

6.2.2 Frequência de surtos

Durante a gestação observa-se uma redução significativa na freqüência de surtos comparada ao ano anterior à gestação. No puerpério, por sua vez, ocorre um aumento das recorrências principalmente nos três primeiros meses após o parto com posterior retorno aos padrões pré-gravídicos. Um padrão constante entre diversos autores e em diferentes populações (POSER; POSER, 1983; ROULLET et al., 1993; WORTHINGTON et al., 1994; DAMEK; SHUSTER, 1997; CONFAVREUX et al., 1998; LORENZI; FORD, 2002; PORTACCIO et al., 2011; FINKELSZTEJN et al., 2011; BORISOW et al., 2012).

Ainda sim, nem todas as pacientes apresentam aumento na freqüência de surtos no puerpério. Segundo a maioria dos autores o principal determinante da freqüência de surtos no puerpério é a taxa anual de surtos no ano anterior a gestação, sendo seus valores diretamente relacionados (VUKUSIC et al., 2004).

São ainda sugeridos como relacionados aos surtos no puerpério: o número de surtos durante a gestação e maior incapacidade durante a gestação (VUKUSIC et al., 2004).

Relatos esparsos indicam, em consonância com os achados clínicos, redução na atividade da doença medida por RM durante a gestação e incremento do número de lesões no puerpério (DAMEK; SHUSTER, 1997).

Aparentemente não há influência da amamentação na frequência de surtos no puerpério (CONFAVREUX et al., 1998; LORENZI; FORD, 2002; AIRAS et al., 2010) apesar da sugestão de alguns estudos (LANGER-GOULD et al., 2009; LANGER-GOULD et al., 2010; PORTACCIO et al., 2011). Porém trata-se de questão controversa e ainda sem uma conclusão definitiva.

Alguns autores sugerem que o uso de imunoglobulina no pós-parto possa reduzir a incidência de surtos no pós-parto (BORISOW et al., 2012).

Aparentemente não há influência do tipo de parto ou anestesia na frequência de surtos no puerpério (CONFAVREUX et al., 1998; PASTÒ et al., 2012). Apesar de achados questionáveis, alguns autores que tentam relacionar o procedimento anestésico a aumento de surtos no puerpério (LORENZI; FORD, 2002).

6.2.3 Prognóstico

Poucos autores investigaram a influência da gestação no grau de incapacidade em pacientes com EM em curto prazo. Não parece haver relação significativa entre gestação e incapacidade em curto prazo (POSER; POSER, 1983; ROULLET et al., 1993; NEUTEBOOM et al., 2012).

Já observações a cerca da gestação e do prognóstico da doença em longo prazo mostram resultados distintos entre diferentes autores. Não parece haver incremento pela gestação no grau de incapacidade em longo prazo independentemente do número de gestações (WEINSHENKER et al., 1989; ROULLET et al., 1993; WORTHINGTON et al., 1994; KOCH et al., 2009). Outros autores sugerem inclusive um papel protetor da gravidez na progressão da doença (DAMEK; SHUSTER, 1997).

Alguns autores sugerem ainda diferenças no curso da EM entre pacientes cujas gestações tenham ocorrido antes ou após o início da doença (DAMEK; SHUSTER, 1997).

6.3 PERCEPÇÃO DAS PACIENTES

6.3.1 Dúvidas

A EM influencia no planejamento familiar das pacientes (BORISOW et al., 2012).

A decisão a cerca da gestação é referida por elas não apenas como uma escolha pessoal, mas discutida com familiares e médicos (PRUNTY et al., 2008) (PAYNE; MCPHERSON, 2010). A participação dos maridos é referida como de grande importância nesse processo (PAYNE; MCPHERSON, 2010).

A maternidade provoca diversas considerações nas pacientes. Ao mesmo tempo em que acena com uma nova perspectiva de planejamento das atividades domésticas e produz melhora em sua qualidade de vida, também traz preocupações e produz sintomas depressivos (BORISOW et al., 2012).

Os questionamentos das pacientes sobre as relações entre gestação e EM são diversos.

Preocupação com sua condição futura e o risco de progressão da doença pela necessidade de interrupção das terapias modificadoras da doença durante o período de concepção, gestação e amamentação (PRUNTY et al., 2008; PAYNE; MCPHERSON, 2010; BORISOW et al., 2012; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Incapacidade de cuidar dos bebês haja vista a imprevisibilidade do curso da doença, o sabido aumento dos surtos no pós-parto e a limitação dos cuidados maternos impostas pela incapacidade motora e fadiga (PRUNTY et al., 2008; PAYNE; MCPHERSON, 2010; BORISOW et al., 2012; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Impacto da gestação nos sintomas da EM, o risco de surtos durante a gestação e as opções de tratamento caso surtos ocorram (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Impacto da EM sobre o parto e os anestésicos indicados (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Risco de surtos após o parto e a reintrodução de medicação na redução de seu risco (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Amamentação e uso de medicações nesse período (PAYNE; MCPHERSON, 2010; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Há também ansiedade relacionada a complicações gestacionais, predisposição genética para EM e o risco de transmissão da doença à prole (BORISOW et al., 2012; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

O uso de terapias modificadores da doença e suas possíveis interferências na fertilidade e risco de abortamentos também preocupam as pacientes, assim como o impacto de terapias reprodutivas sobre a doença (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Questões práticas também são citadas: ajuda profissional para os cuidados do bebê, equipamentos para pais deficientes, planejamento prévio ao nascimento do bebê, restrições financeiras e laborais (PRUNTY et al., 2008; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012; BORISOW et al., 2012).

6.3.2 Conhecimento

Durante a primeira metade do século 20 a gestação era desencorajada em pacientes com EM por ser a gravidez considerada um risco para as pacientes (BORISOW et al., 2012).

Ainda hoje pouco se sabe sobre o conhecimento das próprias pacientes sobre gestação e EM. Mesmo questionários desenvolvidos para avaliar o conhecimento das pacientes sobre a EM carecem de maior aprofundamento sobre o assunto. O *Multiple Sclerosis Knowledge Questionnaire*, dentre suas 25 questões, aborda o assunto em apenas uma “A gravidez piora a esclerose múltipla: a) verdadeiro b) falso c) não sei” (GIORDANO et al., 2010).

Ainda que as medicações indicadas para o tratamento da EM figurem entre as mais buscadas no sistema TIS (Sistema de Informações Teratológicas) pela população alemã (SCHAEFER; HANNEMANN; MEISTER 2005), Albrecht e colaboradores, demonstraram nessa mesma população escasso conhecimento

sobre o assunto. Em 2010, os autores publicaram os resultados da aplicação de um auto-questionário sobre gestação e EM à pacientes cadastradas no Departamento de Pesquisa da Universidade de Luebeck, Alemanha (ALBRETCHT et al., 2010). Seus resultados sugerem que o fator mais importante para o conhecimento das pacientes sobre o assunto é a própria experiência pessoal. No estudo, as mulheres com filhos e sabedoras do seu diagnóstico por ocasião da gestação apresentaram maior número de acertos nas questões que avaliavam o conhecimento sobre o assunto. Seu resultado surpreende pelo baixíssimo nível de conhecimento das pacientes sobre o tema gestação e EM. Dentre 146 pacientes que responderam às quatro questões apenas sete acertaram a todas elas.

Considerando-se a prevalência sabidamente elevada da doença na Alemanha (POSER; 1994; KURTZKE, 1995) e o elevado nível de educacional de sua população (UNESCO), pergunta-se qual seria o grau de conhecimento sobre o tema por uma população de pacientes residente em uma área com menor prevalência da doença e com nível sócio-econômico e educacional mais baixo como é o caso da população brasileira (UNESCO).

6.3.3 Fonte de informação

A decisão a cerca da gestação envolve a consulta pelas pacientes não apenas a familiares, mas também a seus médicos (PRUNTY et al., 2008; PAYNE; MCPHERSON, 2010). Discussões com profissionais de saúde especializados no cuidado de pacientes com EM são vistas como positivas, encorajadoras, esclarecedoras e capazes de reduzir a ansiedade das pacientes (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012). Já discussão com profissionais que não lidam com EM são referidas como menos proveitosas (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Mas muitas outras fontes são consultadas pelas pacientes (PAYNE; MCPHERSON, 2010): internet, livros e outras pacientes na mesma situação. Entretanto por vezes tais pesquisas se mostram dispendiosas de tempos, frustrantes e nem sempre recompensadoras (KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012).

Infelizmente vários estudos mostram que apesar de sua relevância na orientação das pacientes, os profissionais de saúde com freqüência falham em

fornecer informações acuradas às pacientes com EM sobre o que esperar se decidirem pela gestação (ALBRETCHT et al., 2010; NASSAR JUNIOR et al., 2005; PRUNTY et al., 2008; KOSMALA-ANDERSON; WALLACE, 2012). O que pode ser motivo de estresse para as pacientes.

7 DESENVOLVIMENTO

Delineamento: coorte retrospectiva/inquérito.

Crítérios de inclusão: pacientes do sexo feminino com diagnóstico de EM pelos critérios de Poser e/ou McDonald com e sem relato de gestação, cadastradas na Associação de Pacientes de Esclerose Múltipla do Estado do Rio de Janeiro (APEMERJ) e em acompanhamento no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital Federal da Lagoa mediante preenchimento de consentimento informado (APÊNDICE A).

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética da Universidade Metropolitana de Santos como parte integrante da linha de pesquisa daquela universidade sobre EM e gestação conduzida pela Dra Yara Dadalti Fragoso que também integra o corpo docente do programa de pós-graduação em neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

Crítérios de exclusão: pacientes que se recusem a participar do estudo.

Instrumentos de coleta: análise de prontuário e entrevista presencial.

Para o presente estudo foi elaborado questionário (APÊNDICE B) baseado naquele utilizado por Albrecht e colaboradores (2010), com livre adaptação para a língua portuguesa, e no instrumento utilizado por Fragoso e colaboradores (2009).

O questionário elaborado consiste em 126 itens e divide-se em 4 partes: (1) Informações gerais (7 itens), (2) Esclerose múltipla (7 itens), (3) Conhecimento sobre gestação e esclerose múltipla, subdividido nas seguintes seções: (3.1) Gestação (5 itens), (3.2) Parto (2 itens), (3.3) Puerpério (1 item), (3.4) Amamentação (2 itens), (3.5) Medicacões e gestação (2 itens), (3.6) Fonte de informações (2 itens); (4) História gestacional, subdividida nas seguintes seções: (4.1) Geral (11 itens), (4.2) Primeira gestação (22 itens), (4.3) Segunda gestação (22 itens), (4.4) Terceira gestação (22 itens), (4.5) Quarta gestação (22 itens).

A aplicação do questionário foi feita apenas pelo pesquisador responsável, que não participa do acompanhamento do paciente.

As pacientes foram abordadas enquanto aguardavam as consultas com sua equipe assistente. Era feita uma explanação sobre o estudo e seus objetivos e após a assinatura do termo consentimento o questionário era aplicado. Pacientes

menores de idade e dependentes contavam com a anuência de seus responsáveis para participar do estudo.

Acompanhantes das pacientes poderiam permanecer durante a entrevista e contribuir para respostas referentes a dados pessoais e de sua doença. Mas não podiam intervir nas respostas a questões sobre o conhecimento a cerca das relações entre esclerose múltipla e gestação.

Dúvidas referentes às perguntas apresentadas foram esclarecidas durante sua exposição, porém de modo a não influenciar nas respostas das pacientes.

Após o termino da aplicação do questionário foi oferecida às pacientes que assim o desejassem esclarecimentos sobre o tema EM e gestação. A percepção do examinador é de que a maior parte das pacientes desejava maiores informações sobre o tema.

Cada entrevista durou entre 45 e 60 minutos.

Análise estatística: foi utilizado programa R. O t-teste foi usado para calcular os dados contínuos e o test X^2 para os dados categóricos. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0.05$. As análises foram auxiliadas por uma profissional estatística ligada a UNI-RIO.

8 RESULTADOS

8.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Foram entrevistadas 77 pacientes, sendo suas principais características mostradas na Tabela 1.

8.1.1 Idade

A idade media das pacientes entrevistadas foi de 39,4 anos, e a mediana 37 anos.

8.1.2 Grau de Escolaridade

Foram observados: 2,6% com fundamental incompleto; 1,3% com fundamental completo; 9,1% com ensino médio incompleto; 35,1% com ensino médio completo; 14,3% com ensino superior incompleto e 37,6% com ensino superior completo.

8.1.3 Estado Civil

Foram observados: 42,9% solteiras ou separadas, 55,8% residindo com companheiro ou marido e 1,3% viúvas.

8.1.4 Cor da Pele

As pacientes se autodenominaram: 62,3% brancas, 10,4% negras e 27,3% pardas.

8.1.5 Forma Clínica

Foram observados: 80,5% com forma RR, 5,2% com forma PP e 14,3% com forma SP.

8.1.6 Idade de Início dos Sintomas

A idade media de início dos sintomas foi 29 anos e a mediana 28 anos.

8.1.7 Idade de Diagnóstico

A idade media de diagnóstico foi 32,5 anos e a mediana 31 anos.

8.1.8 Tempo de Doença

O tempo médio de doença foi 10,4 anos e a mediana 7 anos.

8.1.9 Grau de Incapacidade

O grau de incapacidade avaliado pelo ultimo registro de EDSS em prontuário anterior a entrevista foi: média 3,2 e mediana 3,0. Quando avaliado por grupos foram observados: 0: 2,8%; entre 1 e 3: 54,9%; entre 4 e 6: 33,8%; maior que 6: 8,5%. Para 6 pacientes tal informação não estava disponível.

8.1.10 Medicções

Questionadas sobre o uso de medicações nos últimos 3 meses antes da entrevista foram observados: 18,2% com IFN beta 1a (Avonex®), 1,3% com IFN beta 1a (Avonex®) e Acetato de Glatiramer (Copaxone®); 13,0% com IFN beta 1a

(Rebif®); 14,3% com IFN beta 1b (Betaferon®); 2,6% com IFN beta 1b (Betaferon®) e Metilprednisolona (Solumedrol®); 1,3% com IFN beta 1b (Betaferon®) e Acetato de Glatiramer (Copaxone®); 19,4% com Acetato de Glatiramer (Copaxone®); 6,5% com Metilprednisolona (Solumedrol®); 7,8% com outras medicações que incluíram Fingolimod, Natalizumab, Imunoglobulina e Prednisona. 15,6% não usou nenhuma medicação.

Tabela 1: Características Gerais

N	77 pacientes
Idade atual	Media: 39,4 anos (DP:11.8 anos) Mediana: 37 (IQR: 31-48 anos)
Grau de escolaridade	37,6% (29) superior completo
Estado civil	55,8% (43) residem com companheiro/marido
Cor da pele	62,3% (48) brancas
Forma clinica	80,5% (62) Remitente Recorrente
Idade no inicio dos sintomas	Media: 29,0 anos (DP: 10,3 anos) Mediana: 28,00 anos (IQR: 22-35 anos)
Idade no diagnóstico	Media: 32,5 (DP: 11,0 anos) Mediana: 31,00 (IQR: 26-40 anos)
Tempo de doença	Media: 10,4 (DP: 9,3 anos) Mediana: 7,00 (IQR: 4-13 anos)
EDSS atual (71 pacientes)	Média: 3,2 (DP: 2,0) Mediana: 3,0 (IQR:1,8-4,5)
	0 2,8% (2)
	1-3 54,9% (39)
	4-6 33,8% (24)
	maior que 6 8,5% (6)
Medicações nos últimos 3 meses	70,1% (54) imunomodulador 15,6% (12) nenhuma medicação

8.2 HISTÓRIA GESTACIONAL

Suas principais características estão na Tabela 2.

8.2.1 Idade na Menarca

A idade média da menarca, e sua mediana, informada por 75 pacientes, foi 12,0 anos.

8.2.2 Gestações

Foram contabilizadas 112 gestações. Dessas, duas em curso por ocasião da entrevista. Oitenta e nove gestações ocorreram antes do diagnóstico de EM e 23 ocorreram após. Trinta e uma pacientes nunca haviam engravidado até a entrevista.

8.2.3 Partos

Foram contabilizados 76 partos, dos quais 71,1% cesarianos e 28,9% normais.

8.2.4 Abortos

Foram contabilizados 34 abortos.

8.2.5 Complicações Maternas

Consideradas setenta e oito gestações (subtraídos do total de gestações o número de abortamentos), foram referidas 21 complicações maternas. Foram citadas pelas pacientes em suas palavras: “pré eclampsia”, “elevação da pressão

arterial“, “diabetes gestacional“, “envelhecimento precoce da placenta“, “problema na placenta“, “descolamento de placenta“, “descolamento do saco gestacional“, “parada cardíaca“, “náuseas“, “vômitos“, “espasmos“, “toxoplasmose materna“, “amniorrexe prematura“, “parto prematuro“, “incompetência uterina“ e “necessidade de circlagem“, “dor em baixo ventre“, “sangramento“, “cefaléia pós anestesia“, “ruptura uterina“, “hematoma na pele“.

Uma das pacientes citou como complicação “perda dos movimentos das pernas com vertigem e vômitos“. A mesma ainda não havia recebido o diagnóstico de EM por ocasião da gestação.

8.2.6 Dados dos filhos

Foram trinta e seis meninas e quarenta meninos.

O peso médio nos sessenta e sete registros foi 3,1kg e a mediana 3,2kg.

O comprimento médio em sessenta e quatro registros foi 49,6cm e mediana 50cm.

Idade gestacional por ocasião do parto em quarenta e três registros foi de 37,7 semanas e mediana 38 semanas.

O Apgar aos 5 minutos em dezoito registros foi em media de 9,1 e mediana 9,0.

A freqüência de complicações fetais foi de 15,4%. Foram citados pelas pacientes em suas palavras: “necessidade de oxigênio no pós-parto imediato“, “icterícia“, “circular de cordão“, “oligodramnia“, “prematividade“, “morte pós-parto“, “cardiopatia congênita“, “necessidade de incubadora“, “alergia ao colírio de nitrato de prata“, “suspeita de sífilis“, “não teve alta com a mãe“, “bossa por retirada a vácuo“.

8.2.7 Amamentação

O tempo médio de amamentação em setenta e três registros foi de 9,6 meses e a mediana 7,0 meses.

Tabela 2: História Gestacional

Idade menarca (75 pacientes)	Media: 12,0 (DP:1,6 anos) Mediana: 12,00 (IQR:11-13 anos)
Gestações total	112 (2 em curso na ocasião da entrevista) Média: 1,5 (DP:1,5) Mediana: 1,0 (IQR:0,0-2,0)
	1 9,8% (11)
	2 28,6% (16)
	3 32,1% (12)
	4 10,7% (3)
	5 13,4% (3)
	6 5,4% (1)
	após diagnóstico 20,5% (23)
	antes do diagnóstico 79,5% (89)
	nuliparas 40,3% (31)
Partos total	76
	Cesariano 71,1% (54)
	Normal 28,9% (22)
Abortos total	34
Gestações concluídas	76
Gestações em curso	2
Sexo (76 gestações)	
	Feminino 36 (47,4%)
	Masculino 40 (52,6%)
Peso (67 gestações)	Media: 3,1kg (DP:0,8kg) Mediana: 3,2kg (IQR:2,9-3,5kg)
Comprimento (64 gestações)	Media: 49,6cm (DP:5,6cm) Mediana: 50cm (IQR: 48-52cm)
Idade gestacional (43 gestações)	Media: 37,7 semanas (DP:2,8 semanas) Mediana: 38 semanas (IQR:37-39 semanas)
Apgar 5 min (18 gestações)	Media: 9,1 (DP:0,9) Mediana: 9,0 (IQR:9,0-10,0)
Tempo amamentação (73 gestações)	Media: 9,6 meses (DP:10,4 meses) Mediana: 7,0 meses (IQR:3,0-12,0 meses)
Complicações maternas	26,9% (21)
Complicações fetais	15,4% (12)

8.3 ESCLEROSE MULTIPLA E GESTAÇÃO

8.3.1 Surto

Vinte e três gestações ocorreram após o diagnóstico de EM. Em dez gestações foram referidos quinze surtos no ano anterior. Em vinte gestações foram referidos apenas quatro surtos em seu curso. Em quinze gestações foram relatados oito surtos no período posterior ao parto.

8.3.2 Medicação

Em quatro gestações houve relato de uso de imunomodulador em algum momento durante seu curso. Em uma foi necessário o uso de corticóide. Em seis gestações foi utilizada imunoglobulina no pós parto.

Tabela 3: Esclerose múltipla e Gestação

Surtos na gestação	
antes	15/10 (1,5)
durante	4/20 (0,2)
depois	8/15 (0,5)
Medicações durante a gestação	
imunomodulador	4
corticoide	1
imunoglobulina	0
Medicações após o parto	
corticoide	0
imunoglobulina	6

8.4 CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE ESCLEROSE MÚLTIPLA E GESTAÇÃO

As setenta e sete pacientes responderam a todas as questões propostas. Sendo as respostas de cada uma delas na Tabela 4.

Foi verificada entre as pacientes a seguinte percepção.

A maioria significativa acredita que as pacientes com EM podem engravidar.

A maioria significativa desconhece o fato de que a gestação não afeta a doença.

Embora 45% das pacientes saibam que os surtos diminuem na gestação, não há diferença significativa entre as respostas. Ainda, 36% não sabem opinar.

As pacientes desconhecem o fato de que a EM não aumenta o risco de complicações para a mãe, não havendo diferença significativa entre a resposta correta e as demais.

A maioria significativa acredita que a EM não aumenta o risco de complicações/problemas para a criança. E 31,2% não sabem opinar.

A maioria significativa desconhece o fato de que não há tipo de parto mais indicado para pacientes com EM. E 42,8% não sabem opinar.

A maioria significativa desconhece o fato de que não há um tipo de anestesia mais indicado para pacientes com EM. E 46,7% não sabem opinar.

A maioria significativa desconhece o fato de que os surtos aumentam nos primeiros 3 meses após a gestação. E 54,55% não sabem opinar.

A maioria significativa acredita que a paciente com EM pode amamentar. E que a amamentação não afeta a doença.

A maioria significativa acredita que as medicações para EM não podem ser usadas durante a gestação. Porém a maioria não acredita ou não sabe se as medicações aumentam o risco de complicações/problemas para a criança.

Tabela 4: Respostas

Pacientes com esclerose múltipla podem engravidar?	
(1) sim	88,3% (68)
(2) não	5,2% (4)
(3) não sei	6,5% (5)
	p-value < 2.2e-16
(1)	88,3% (68)
(2) + (3)	11,7% (9)
	p-value < 2.2e-16
A gestação afeta a esclerose múltipla?	
(1) sim, piora a doença	9,1% (7)
(2) sim, melhora a doença	28,6% (22)
(3) não afeta a doença	33,7% (26)
(4) não sei	28,6% (22)
	p-value = 0.002195
(3)	33,77% (26)
(1) + (2) + (4)	66,23% (51)
	p-value = 0.0001098
Os surtos mudam durante a gestação?	
(1) sim, aumentam	5,2% (4)
(2) sim, diminuem	45,4% (35)
(3) não mudam	13,0% (10)
(4) não sei	36,4% (28)
	p-value = 1.171e-09
(2)	45,4% (35)
(1) + (3) + (4)	54,6% (42)
	p-value = 0.3336
A esclerose múltipla aumenta o risco de complicações/problemas para mãe?	
(1) sim	19,5% (15)
(2) não	44,1% (34)
(3) não sei	36,4% (28)
	p-value = 0.004034
(2)	44,2%(34)
(1) + (3)	55,8% (43)
	p-value = 0.1973
A esclerose múltipla aumenta o risco de complicações/problemas para a criança?	
(1) sim	3,9% (3)
(2) não	64,9% (50)
(3) não sei	31,2% (24)
	p-value = 8.522e-15
(2)	64,9% (50)
(1) + (3)	35,1% (27)
	p-value = 0.0003917
Qual o tipo de parto é mais indicado para a paciente com esclerose múltipla?	
(1) normal	13,0% (10)
(2) cesariano	33,8% (26)
(3) qualquer um	10,4% (8)
(4) não sei	42,8% (33)

Qual o tipo de parto é mais indicado para a paciente com esclerose múltipla?	
(3)	p-value = 8.736e-07 10,4% (8)
(1) + (2) + (4)	89,6% (69) p-value < 2.2e-16
Qual o tipo de anestesia é mais indicado para a paciente com esclerose múltipla?	
(1) local	15,6% (12)
(2) geral	32,5% (25)
(3) qualquer um	5,2% (4)
(4) não sei	46,7% (36) p-value = 5.193e-09
(3)	5,2% (4)
(1) + (2) + (4)	94,8% (73) p-value < 2.2e-16
Os surtos mudam nos primeiros três meses após a gestação?	
(1) sim, aumentam	23,4% (18)
(2) sim, diminuem	5,2% (4)
(3) não mudam	16,9% (13)
(4) não sei	54,5% (42) p-value = 7.685e-12
(1)	23,4% (18)
(2) + (3) + (4)	76,6% (59) p-value = 1.144e-10
A paciente com esclerose múltipla pode amamentar?	
(1) sim	79,2% (61)
(2) não	2,6% (2)
(3) não sei	18,2% (14) p-value < 2.2e-16
(1)	79,2% (61)
(2) + (3)	20,8% (16) p-value = 1.329e-12
A amamentação afeta a esclerose múltipla?	
(1) sim, piora a doença	0% (0)
(2) sim, melhora a doença	3,9% (3)
(3) não afeta a doença	58,4% (45)
(4) não sei	37,7% (29) p-value = 3.94e-12
(3)	58,4% (45)
(1) + (2) + (3)	41,6% (32) p-value = 0.05312
As medicações para esclerose múltipla podem ser usadas durante a gestação?	
(1) sim	6,5% (5)
(2) não	59,7% (46)
(3) não sei	33,8% (26) p-value = 2.146e-11
(2)	59,7% (46)
(1) + (3)	40,3% (31) p-value = 0.02405

As medicações para esclerose múltipla aumentam o risco de complicações/problemas para a criança?

(1) sim	48,0% (37)
(2) não	15,6% (12)
(3) não sei	36,4% (28)
	p-value = 8.523e-05
(1)	48,1% (37)
(2) + (3)	51,9% (40)
	p-value = 0.7472

As pacientes também foram questionadas sobre suas fontes de informação sobre EM de uma forma geral, e especificamente sobre gestação e EM. Os resultados mostrados na Tabela 5.

Observou-se que a maioria não significativa das pacientes habitualmente tem acesso a informações sobre EM de uma forma geral por seu neurologista.

A maioria das pacientes habitualmente tem acesso a informações sobre EM e gestação por seu neurologista. Entretanto quando comparados apenas dois grupo, “neuro” (neurologista) e “não neuro” (opções que não o neurologista), a maioria significativa teve acesso a informações por “não neuro”.

Nenhuma paciente indicou o obstetra e/ou ginecologista como principal fonte de informação.

Quando avaliada a importância do neurologista como fonte de informação sobre EM de uma forma geral e EM e gestação, observou-se que a participação do neurologista é significativamente mais importante quando considerada EM de uma forma geral do que sobre EM e gestação.

Tabela 5: Fonte de Informação 1

De que forma você habitualmente tem acesso a informações sobre esclerose múltipla?	
(1) pelo meu neurologista	55,8% (43)
(2) pela associação de pacientes ou por outros pacientes	6,5% (5)
(3) pela revista do laboratório	14,3% (11)
(4) pela mídia (televisão, rádio, jornal, internet)	19,5% (15)
(5) outros	3,9% (3)
	p-value < 2.2e-16
(1)	55,8% (43)
(2) + (3) + (4) + (5)	44,2% (34)
	p-value = 0.1973
De que forma teve acesso a informações sobre gestação na esclerose múltipla?	
(1) pelo meu neurologista	33,7% (26)
(2) pela associação de pacientes ou por outros pacientes	20,8% (16)
(3) pela revista do laboratório	18,2% (14)
(4) pela mídia (televisão, rádio, jornal, internet)	14,3% (11)
(5) outros	13,0% (10)
	p-value = 0.01013
(1)	33,8 (26)
(2)+ (3)+ (4)+ (5)	66,2% (51)
	p-value = 0.0001098
Participação do Neurologista como fonte de informação	
Esclerose múltipla geral	55,8%
Esclerose múltipla e gestação	33,8%
	p-value = 0.009524

Foram avaliadas as características das pacientes nos dois grupos: “neuro” e “não neuro”, de acordo com a fonte de informação referida.

Tabela 6: Fonte de Informação 2

	Esclerose Múltipla Geral		Esclerose Múltipla e Gestação	
	Neuro	não neuro	Neuro	não neuro
N	43	34	26	51
Idade anos				
(média)	39,7(DP: 12,6)	39,0 (DP:11,0)	37,0 (DP:8,7)	40,6 (DP:13,0)
(mediana)	36,0 (IQR:30,0-49,0)	38,0 (IQR:32,0-42,8)	35,5 (IQR:31,3-42,8)	39,0 (IQR:31,5-51,5)
Cor branca	62,8% (27)	61,8% (21)	57,7% (15)	64,7% (33)
Escolaridade superior completa	34,9% (15)	41,2% (14)	34,6% (9)	39,2% (20)
Estado civil reside com parceiro ou marido	67,4% (29)	41,2% (14)	57,7 (15)	55% (28)
Forma clinica RR	76,7% (33)	85,5% (29)	88,5% (23)	76,5% (39)
Idade início anos				
(média)	29,1 (DP:10,3)	28,7 (DP:10,5)	26,3 (DP:8,2)	30,4 (DP:11,0)
(mediana)	27,0 (IQR:23,0-35,5)	28,5 (IQR:21,3-35,8)	25,5 (IQR:22,5-30,0)	30,0 (IQR:22,0-36,0)
Idade diagnóstico				
(média)	33,2 (DP:11,1)	31,6 (DP:11,0)	29,5 (DP:9,3)	34,0 (DP:11,6)
(mediana)	31,0 (IQR:26,0-40,0)	30,0 (IQR:24,0-38,0)	29,0 (IQR:25,0-32,8)	34,0 (IQR:26,0-40,0)
Tempo de doença				
(média)	10,4 (DP:8,8)	10,3 (DP:10,0)	10,7 (DP:8,6)	10,2 (DP:9,7)
(mediana)	9,0 (IQR:4,0-14,0)	6,5 (IQR:3,3-13,0)	10,0 (IQR:5,3-13,8)	7,0 (IQR:3,0-13,0)
EDSS (mediana)	3,0	2,0	2,5	3,0
Gestações média (N)	1,6 (68)	1,3 (44)	1,8 (46)	1,3 (66)
Imunomodulador	72,1% (31)	67,6 % (23)	57,7% (15)	76,5% (39)
Acertos (média)	1,7	1,5	1,6	1,6

Em seu estudo, Albrecth P, abordou em quatro questões o conhecimento das pacientes quanto às relações entre gestação e EM: “13. Como você acha que a gestação afeta a EM?”, “14. Como você acha que a gestação afeta o curso da EM”, “15. Como cursa a doença nos três primeiros meses após o parto?”, “16. Quais os efeitos da amamentação sobre a EM?”.

No presente trabalho, quatro questões investigaram os mesmos aspectos: “3.1.b. A gestação afeta a EM?”, “3.1.c. Os surtos mudam durante a gestação?”, “3.3.a Os surtos mudam nos primeiros três meses após a gestação?”, “3.4.b. A amamentação afeta a EM?”.

Comparamos os acertos da população alemã com os da nossa população. Tabelas 7 e 8. A única diferença significativa observada foi o menor percentual de pacientes com nenhum acerto em nossa população.

Tabela 7: Acertos na população brasileira

31b	33,7% (26)
31c	45,4% (35)
33a	23,4% (18)
34b	58,4% (45)
Nenhuma questão	18,2% (14)
1 questão	31,1% (24)
2 questões	27,3% (21)
3 questões	18,2% (14)
4 questões	5,2% (14)

Tabela 8: Acertos: Brasil x Alemanha

	0	1	2	3	4
Brasil (77)	14 (18,2%)	24 (31,2%)	21 (27,3%)	14 (18,2%)	4 (5,1%)
Alemanha(146)	49 (33,6%)	38 (26%)	35 (24%)	17 (11,6%)	7 (4,8%)
p-value	0.02327	0.5108	0.7055	0.255	1

Comparamos os grupos de pacientes de acordo com os acertos (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação entre grupos de acordo com acertos

	0	1	2	3	4
N	14 (18,2%)	24 (31,2%)	21 (27,3%)	14 (18,2%)	4 (5,1%)
Idade anos					
média	46,5 (DP:11,9)	38,8 (DP: 13,3)	41,3 (DP: 9,6)	33,9 (DP: 8,9)	27,3 (DP:4,6)
mediana	47,0 anos (IQR:34,3-54,0)	39,5 (IQR:28,8-49,5)	40,0 (IQR:34,0-48,0)	33,0 (IQR:31,0-35,8)	28,0 (IQR:25,5-29,8)
Tempo de doença anos					
média	11,5 (DP: 12,4)	10,2 (DP: 8,1)	12,1 (DP: 10,8)	7,21 (DP:5,8)	9,3 (DP:4,1)
mediana	7,5 anos (IQR:4,0-10,8)	6,5 (IQR:4,0-14,0)	10 (IQR:3,0-16,0)	6,5 (IQR: 2,0-10,8)	9,5 (IQR:7,8-11,0)
Uso de imunomodulador	71,4%	87,5%	57,1%	57,1%	75,0%
Escolaridade superior completa	42,9%	25%	38,1%	57,2%	25%
Gestações total	27	32	42	9	2
média	1,93 (DP:1,7)	1,3 (DP: 1,5)	2,0 (DP:1,5)	0,6 (DP:1,2)	0,5 (DP: 1,0)
mediana	1,5 (IQR:1,0-2,8)	1,0 (IQR:0,0-2,0)	2,0 (IQR:1,0-3,0)	0,0 (IQR:0,0-0,8)	0,0 (IQR:0,0-0,5)
Gestações após diagnóstico	3	2	10	6	2
média	0,2 (DP:0,6)	0,1 (DP:0,3)	0,5 (DP:1,2)	0,4 (DP: 0,9)	0,5 (DP:1,0)
mediana	0,0 (IQR:0,0-0,0)	0,0 (IQR: 0,0-0,0)	0,0 (IQR:0,0-0,0)	0,0 (IQR:0,0-0,0)	0,0 (IQR:0,0-0,5)
Fonte esclerose múltipla geral					
neuro	50% (7)	54,2% (13)	57,1% (12)	57,1% (8)	75% (3)
não neuro	50% (7)	45,8% (11)	42,9% (9)	42,9% (6)	25% (1)
	p-value = 1	p-value = 0.7728	p-value = 0.5371	p-value = 0.7055	p-value = 0.4795
Fonte esclerose múltipla e gestação					
neuro	35,7% (5)	29,2% (7)	42,9% (9)	28,6% (4)	25% (1)
não neuro	64,3% (9)	70,8% (17)	57,1% (12)	71,4% (10)	75% (3)
	p-value = 0.7728	p-value = 0.009375	p-value = 0.5371	p-value = 0.05878	p-value = 0.4795

As pacientes foram divididas em grupos com menos acertos (0 e 1) e mais acertos (3 e 4) (Tabela 10). Foi observado que o neurologista não é a principal fonte

de informação sobre EM e gestação quando comparado às demais tanto no grupo com mais e menos acertos.

Tabela 10: Menos e mais acertos

	0 + 1	3 + 4
N	38	18
Idade	média 41,7 (DP:13,2) mediana 40 (IQR:32,3-53,5)	32,4 (DP:8,5) 32,0 (IQR:29,3-34,8)
Tempo de doença	média 10,7 (DP:9,8) mediana 7 (IQR:4,0-13,8)	7,7 (DP:5,5) 7,5 (IQR:2,5-10,8)
Uso de imunomodulador	81,7%	61,1%
Escolaridade superior completa	31,6%	50,0%
Gestações total	59 média 1,6 (DP:1,6) mediana 1,0 (IQR:0,0-2,0)	11 0,6 (DP:1,1) 0,0 (IQR:0,0-0,8)
Gestações após diagnóstico	5 média 0,1 (DP:0,4) mediana 0,0 (IQR:0,0-0,0)	8 0,4 (DP:0,9) 0,0 (IQR:0,0-0,0)
Fonte esclerose múltipla geral	neuro 52,6% (20) não neuro 47,4% (18) p-value = 0.8185	61,1% (11) 38,9% (7) p-value = 0.3173
Fonte esclerose múltipla e gestação	neuro 31,6% (12) não neuro 68,4% (26) p-value = 0.00286	27,8 % neuro (5) 72,2% (13) p-value = 0.01963

Comparamos os acertos entre pacientes nulíparas e aquelas com história prévia de gestação na Tabela 11. Em ambos os grupos o neurologista não é a principal fonte de informação sobre gestação e EM.

Tabela 11: Nulíparas x Gestantes

	Nulíparas	Gestantes
N	31	46
Idade	média 32,2 (DP: 10,7) mediana 31,0 (IQR:26,5-34,5)	44,2 (DP: 10,0) 43,0 (IQR: 36,0-51,8)
Cor branca	61,3%	63,0%
Estado civil (residem com companheiro ou marido)	35,5%	69,7%
Uso de imunomodulador	70,1%	69,6%
Escolaridade superior completa	35,5%	39,1%
Forma clínica RR	90,3%	73,9%
EDSS	27 pacientes media 3,1(DP:2,3) mediana 2,0 (IQR:2,0-4,0)	44 pacientes 3,3 (DP:1,8) 3,0 (IQR:1,5-4,5)
Tempo de doença	media 7,5 (DP:7,4) mediana 5,0 (IQR:2,5-10)	12,3 (DP:10,0) 9,5 (IQR:4,3-18,0)
Acertos	media 2,0 (DP:1,2) mediana 2,0 (IQR:1,0-3,0)	1,4 (DP:1,0) 1,0 (IQR:1,0-2,0)
Fonte em geral	neuro 48,4% (15) não neuro 51,6% (16)	60,9% (28) 39,1% (18) p-value = 0.06057
Fonte em gesta	neuro 25,8% (8) não neuro 74,2% (23) p-value = 0.0003765	39,1% (18) 60,9% (28) p-value = 0.06057

9 DISCUSSÃO

A gestação é um dos eventos de maior relevância na vida de qualquer mulher. Em pacientes com EM são diversos os questionamentos sobre o impacto da gravidez no curso da doença. Bem como sobre o impacto da doença durante a gestação. A imprevisibilidade dos surtos, a possibilidade de maior dependência no pós-parto, e o receio quanto à incapacidade de participar da criação dos filhos é motivo de grande preocupação para as pacientes.

Entretanto, a despeito de todos os progressos no conhecimento das relações entre EM e gestação, as pacientes parecem permanecer alheias a eles. Apesar do acesso cada vez mais amplo a informação através das mais diversas fontes: mídia, associações de pacientes e impressos de laboratório, o conhecimento das pacientes, ao contrário, não parece ter se ampliado.

Ainda que as medicações indicadas para o tratamento da EM figurem entre as mais buscadas no sistema TIS (Sistema de Informações Teratológicas) pela população alemã, Albrecht et al, demonstrou nessa mesma população escasso conhecimento sobre o assunto. Em 2010, os autores publicaram os resultados da aplicação de um auto-questionário sobre gestação e EM à pacientes cadastradas no Departamento de Pesquisa da Universidade de Luebeck, Alemanha. Para o estudo os autores desenvolveram um o questionário (Anexo 1) com o objetivo de avaliar: (1) características demográficos, curso da doença e tratamento médico, (2) curso da doença percebido pela paciente durante e após a gestação e (3) conhecimento e crenças pessoais sobre: (a) possíveis efeitos da EM na gravidez, (b) possíveis efeitos da gravidez na EM, (c) possíveis efeitos do puerpério na EM e (d) possíveis efeitos da amamentação na EM. O questionário original, em alemão, está disponível gratuitamente na internet no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853552/>. Composto de trinta e uma questões é dividido em três partes: (A) dados gerais, (B) informações sobre a doença e opinião pessoal sobre temas relacionados à EM e gravidez e (C) antecedentes gestacionais. Dentre as informações sobre a doença, quatro questões (13, 14, 15 e 16) abordam diretamente o conhecimento das pacientes quanto às relações entre gestação e EM: “Como você acha que a gestação afeta a EM?”, “Como você acha que a EM afeta o curso da gestação”, “Como cursa a doença nos três primeiros meses após o parto?”, “Quais os efeitos da amamentação sobre a

EM?”. Trezentos questionários foram enviados pelos correios às pacientes com diagnóstico de EM definitiva. Cento e cinquenta e quatro retornaram ao centro de pesquisas, e desses 150 foram analisados. Seus resultados sugerem que o fator mais importante para o conhecimento das pacientes sobre o assunto é a própria experiência pessoal. No estudo, as mulheres com filhos e sabedoras do seu diagnóstico de esclerose múltipla por ocasião da gestação apresentaram maior número de acertos nas questões que avaliavam o conhecimento sobre o assunto.

O estudo apresenta importantes limitações: pequeno tamanho da amostra e forma de coleta dos dados. Entretanto seu resultado surpreende pelo baixíssimo nível de conhecimento das pacientes sobre o tema gestação e esclerose múltipla. Dentre 146 pacientes que responderam às quatro questões apenas sete acertaram a todas elas.

Na população entrevistada para a presente dissertação foi observado conhecimento sobre a possibilidade de gestação, riscos de complicações maternas, possibilidade de amamentação e contraindicação ao uso de medicação durante a gestação. Entretanto as pacientes desconheciam questões importantes relacionadas à mudança no padrão de surtos na gestação e pós-parto, tipo de parto e anestesia mais indicados a tais pacientes.

Quando separados os grupos de acordo com o grau de conhecimento relativo às questões equivalentes aquelas analisadas por Albertch o número de indivíduos mostrou-se pequeno para permitir análises estatística. Porém foi observado entre aqueles com maior acerto: idade mais jovem, menor tempo de doença, menor frequência de uso de imunomodulador, maior frequência de escolaridade superior completa, menor frequência média de gestações. Comparados os acertos entre nulíparas e gestantes houve pequena diferença a favor do primeiro.

A cerca da fonte de conhecimento sobre o assunto EM e gestação observou-se menor participação do neurologista comparada às outras fontes de informação. Comparados os grupos com mais ou menos acertos o padrão esteve presente em ambos.

Os resultados do presente trabalho sugerem que esse não é apenas um problema local, atribuível a pequena prevalência da EM em nossa população. Comparadas as frequências de acertos em nossa população com aquelas observadas por Albretch e colaboradores (2010) em pacientes alemãs os resultados foram semelhantes. O que indica ser essa uma tendência global.

O baixo grau de conhecimento demonstrado pelas pacientes pode se justificar pela pequena participação do neurologista como fonte de informação sobre o assunto, conforme demonstrado no presente trabalho.

Por vezes durante uma consulta médica, as atenções do profissional são voltadas mais para a doença do que para a paciente. E suas expectativas pessoais são ignoradas. As pacientes acabam recorrendo a outras fontes para buscar os esclarecimentos que não obtiveram de seus médicos.

As fontes de informação mais frequentemente consultadas pelas pacientes, apesar do fácil acesso são por vezes superficiais e imprecisas. Não levam em consideração particularidades relacionadas a cada paciente e ao curso de sua doença. E sua utilização pode determinar mais frustração e ansiedade nessas mulheres.

Desse modo o contato presencial entre médico neurologista, pacientes e familiares deve ser visto também como uma oportunidade de educação dos mesmos. E principalmente, durante as consultas as pacientes podem e devem sentir-se a vontade para expressar suas dúvidas e ansiedades sobre o assunto.

O presente trabalho apresenta como principal limitação o pequeno número de pacientes. Ainda, dentre as questões feitas às pacientes, uma delas “A gestação afeta a esclerose múltipla?”, suscitou dúvidas entre as pacientes quanto a estar se referindo a modificações no padrão de surtos durante o período gestacional ou a evolução da doença em longo prazo. Apesar de esclarecimentos terem sido fornecidos durante a aplicação do questionário é possível que nem todas as pacientes tenham tido a mesma percepção sobre a questão.

10 CONCLUSÃO

As pacientes com EM ainda carecem de conhecimento sobre as relações entre sua doença e a gestação. O que pode ser justificado pela pequena participação do medico neurologista como fonte de conhecimento sobre o tema.

Sugere-se maior empenho dos médicos neurologistas em atividades educacionais voltadas a pacientes e familiares com vistas ao maior esclarecimento sobre o assunto.

REFERENCIAS

AIRAS, L., et al. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 75, n. 5, p. 474-6, 2010.

ALBRETCHT, P., et al. Multiple sclerosis and pregnancy: what does the patient think? A questionnaire study. *BMC Research Notes*, v. 3, p. 91, 2010.

ALONSO, A.; CLARK, C.J. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: a review of the epidemiologic evidence. *J Neurol Sci*, v. 286, n. 1-2, p. 73-5, 2009.

ANTEL et al. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol Acta neuropathologica*, p. 1-12, 2012.

ARRUDA, W.O., et al. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 59, p. 165-170, 2001.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Ann Neurol*, v. 61, p. 288-299, 2007.

BARKHOF, F. et al., Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, v. 120, p. 2059-69, 1997.

BORISOW, N., DÖRING, A., PFUELLER, C.F., PAUL, F., DÖRR, J., HELLWIG, K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of Multiple Sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA Journal*, v. 3, p. 9, 2012.

BOSKOVIC, R., et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy. A longitudinal cohort. *Neurology*, v. 65: p. 807-811, 2005.

BREX, P.A.; CICCARELLI, O.; O'RIORDAN, J.I., et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, v. 346, p. 158-64, 2002.

BROWN, M.G. et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology*, v. 69: p. 1498-1507, 2007.

CABALLERO A. et al. DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens*, v. 54, p. 524-6, 1999.

CANTORNA, M.T. Vitamin D and Autoimmunity: Is Vitamin D Status an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*, v. 223, n. 3, p. 230-3, 2000.

CARDOSO, E.; et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 64, p. 727-730, 2006.

CHAOUAT, G.; et al. Tolerance to the Foetal Allograft? *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 63, p. 624-6, 2010.

CHATAWAY, J. What to do when confronted by a patient with the radiologically isolated syndrome. *Pract Neurol*, v. 10, n. 5, p. 271-7, 2010.

CHEN, Y.H.; et al. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Multiple Sclerosis*, p. 1-7, 2009.

CLERICO, M.; FAGGIANO, F.; PALACE, J.; RICE G.; TINTORE, M.; DURELLI, L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005278, 2008.

CONFAVREUX, C.; et al., Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*, v. 339, n. 5, p. 285-91, 1998.

COHEN, J.A.; et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, v. 362, p. 402-5, 2010.

CORREALE, J.; et al. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple Sclerosis. *Brain*, v. 132, p. 1146-60, 2009.

DAMEK, D.M.; SHUSTER, E.A. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*, v. 72, n. 10, p. 977-89, 1997.

DE LUCA, H.F.; ZIEROLD, C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr Rev*, v. 56, n. 2 pt 2, p. S4-10; S54-75, 1998.

DYMENT, D.A.; EBERS, G.C.; SADOVNICK, A.D. Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, v. 3, p.104-10, 2004.

SANTOS, E.C.; YOKOTA, M.; DIAS, N.F.R. Multiple sclerosis: study of patients with relapsing-remitting form registered at Minas Gerais Secretary State for Health. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 65, p. 885-888, 2007.

FAZEKAS, F.; et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, v. 38, p. 1822-25, 1988.

FAZEKAS, F., et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, v. 53, n. 3, p. 448-456, 1999.

FERREIRA, M.L.B. Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 68, n. 4, p. 632-41, 2010.

FERREIRA, M.L. et al, Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauracao, Recife, Pernambuco, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 62, p. 1027-32, 2004.

FINKELSZTEJN, A.; et al. Clinical Features of Multiple Sclerosis in the South of Brazil. A partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 67, n. 4, p. 1071-1075, 2009.

FINKELSZTEJN, A.; et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*, v. 118, n. 7, p. 790-7, 2011.

FINKELSZTEJN, A., et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, v. 113, n. 4, p. 277-80, 2011.

FLEMING, J.O.; COOK, T.D. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology*, v. 67, n. 11, p. 2085-2086, 2006.

FRAGOSO, Y.D.; et al., Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 67, n. 3A, p. 657-60, 2009.

FRAGOSO, Y.D.; et al. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 3B, p. 741-4, 2005.

FRAGOSO Y.D.; et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.*, v. 115, n. 2, p. 154-9, 2013.

GANDHI; ROOPALI; LARONI, A.; WEINER, H.L. "Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis." *Journal of neuroimmunology*, v. 221, p. 7-14, 2010.

GIORDANO, A; UCCELLI, M.M.; PUCCI, E.; MARTINELLI, V.; BORREANI, C.; LUGARESI, A.; TROJANO, M.; GRANELLA, F.; CONFALONIERI, P.; RADICE, D.; SOLARI, A. The Multiple Sclerosis Knowledge Questionnaire: a self-administered instrument for recently diagnosed patients. *Mult Scler*, v. 16, n. 1, p. 100-11, 2010.

GLAD, S.B.; et al. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand*, v. 190: p. 44-50, 2010.

GOURRAUD, P.A.; et al. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological Reviews*, v. 248, p. 87-103, 2012.

GRZESIUK, A.K. Clinical and epidemiologic characteristics of 20 patients with multiple sclerosis in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 64, p. 635-638, 2006.

HANDEL, et al. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS ONE*, v. 5, n. 9, p. 1-5, 2010.

HAYES, C.E.; et al. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*, v. 216, n. 1, p. 21-7, 1997.

HOGANCAMP, W.E.; et al. The epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc*, v. 72: p. 871-8, 1997.

IRELAND, S.J.; et al. "Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting Multiple Sclerosis: Clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity". *Autoimmunity*, v. 45, n. 5, p. 400-414, 2012.

KANTARCI, O.H.; WEINSHENKER, B.G. Natural History of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, v. 23, p. 17-38, 2005.

KASPER, L.H., SHOEMAKER, J. Multiple Sclerosis immunology, the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*, v. 74, n. Suppl 1, p. S2–S8, 2010.

KAPPOS, L.; et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, v. 362, p. 387-401, 2010.

KOCH, M., et al. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 676-8, 2009.

KOSMALA-ANDERSON, J., WALLACE, L.M. A qualitative study of the childbearing experience of women living with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*, p. 1-6, 2012.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444-52, 1983.

KURTZKE, J.F., MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl*, v. 161: p. 23-33, 1995.

LANGER-GOULD, A.; et al, Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, v. 66, p. 958–963, 2009.

LANGER-GOULD, A.; et al. Interferongamma producing T cells, pregnancy, and postpartum relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, v. 67, p. 51-57, 2010.

LASSMANN, H.; et al. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue - report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain*, v. 134, p. 2772-86, 2011.

LORENZI, A.R.; FORD, H.L. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J*, v. 78, n. 922, p. 460-4, 2002.

MCDONALD, W.I., et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, v. 50, p. 121-7, 2001.

MELCON, M.; et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler*, v. 19, n. 2, p. 145-52, 2013.

MENDES, A.; SÁ, M.J. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 69, n. 3, p. 536-43, 2011.

MOR, G.; CARDENAS, I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*, v. 63, n. 6, p. 425-433, 2010.

MOREIRA, M.A.; et al. Multiple sclerosis: descriptive study of clinical for ms in 302 cases. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 58, p. 460-6, 2000.

MUNGER, K.L.; et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*, v. 296, p. 2832-38, 2006

MUNGER, K.L.; et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, v. 62: p. 60-65, 2004 .

NASSAR JUNIOR, A.P.; PIGNATARO, D.S.; FUZARO, M.M.; TILBERY, C.P. Questões éticas na esclerose múltipla sob o ponto de vista de médicos e pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 1, p. 133-139.

NEUTEBOOM, R.F.; et al. "Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales." *Journal of neurology*, v. 259, n. 2, p. 311-317, 2012.

NIEVES, J.; et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 44, p.1687-92, 1994.

OLIVEIRA, et al. Multiple sclerosis: clinical survey of 50 patients followed at the Department of Neurology UNIFESP-EPM. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 57, p. 51-55, 1999.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; SANTOS, C.M.M.; ABREU, J.S.; et al. Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Neurol*, v. 31, p. 75-87, 1995.

PATY, D.W., et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, v. 38, p.180-185, 1988.

PASTÒ, et AL. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis postpartum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurology*, v. 12, n. 165, n. 1-7, 2012.

PAYNE, D.; MCPHERSON, M. Becoming mothers. Multiple sclerosis and motherhood: A qualitative study. *Disability and Rehabilitation*, v. 32, n. 8, p. 629-638, 2010.

PIEROTT-DESEILLIGNY, C.; et al. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, v. 133, p. 1869-88, 2010.

POLMAN, C.H.; et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, v. 58, p. 840-6, 2005.

POLMAN, C.H., et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*, v. 69, p. 292-302, 2011.

PONSONBY, A.L.; et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event The AusImmune Study. *Neurology*, v. 78, p. 867-874, 2012.

PORTACCIO, E., et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 77, n. 2, p. 145-50, 2011.

POSER, C.M., et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol*, v. 13, n. 3, p. 227-31, 1983.

POSER, S.; POSER, W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*, v. 33, p. 1422-7, 1983.

POSER, C.M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol*, v. 36, n. Suppl 2, p. S180-93, 1994.

PRUNTY, MC.; SHARPE, L.; BUTOW P.; FULCHER, G. The motherhood choice: A decision aid for women with multiple sclerosis. *Patient Educ Couns*, v. 71, 108-115, 2008.

RAMAGOPALAN, S.V., et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol*, v. 16, p. 342-7, 2009.

RAMAGOPALAN, S.V.; et al. Multiple Sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*, v. 9, p. 727-39, 2010.

RAMAGOPALAN, S.V.; et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, v. 29, p. 207-17, 2011.

REJDAK, K.; JACKSON, S.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *British Medical Bulletin*, v. 95, p. 79-104, 2010.

RÍO, J.; COMABELLA, M.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*, v. 24, p. 230-7, 2011.

ROSATI, G. The prevalence of multiple sclerosis in the globe: an update. *Neurol Sci*, v. 22, p. 117-39, 2001.

ROULLET, E., et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 56, n. 10, p. 1062-5, 1993.

SAWCER, S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*, v. 131, p. 31118-31, 2008.

SAITO, S.; et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, v. 63, n. 6, p. 601-10, 2010.

SCHAEFER, C.; HANNEMANN, D.; MEISTER, R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy - 15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol*, v. 20, n. 3, p. 331-43, 2005.

SCHUMACHER, G.A. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, v. 122, p. 552-68, 1965.

SLOKA, J.S., PRYSE-PHILLIPS, W.E., STEFANELLI, M., The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Mult Scler*, v. 12, n. 3, p. 333-9, 2006.

SOTGIU, S., et al. Hygiene hypothesis: Innate immunity, malaria and multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. v. 70, n. 4, p. 819-25, 2008.

STAFF, N.P., LUCCHINETTI, C.F.; KEEGAN, B.M. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol*, v. 66, n. 9, p. 1139-43, 2009.

THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM (IMSGC). Evidence for Polygenic Susceptibility to Multiple Sclerosis - The Shape of Things to Come. *Am J Hum Genet*, v. 86, n. 4, p. 621-5, 2010.

THE INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM (IMSGC) & THE WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, v. 476, p. 214-9, 2011.

TINTORÉ, M., et al. Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*, v. 21, p. 702-6, 2000.

THOROGOOD, M.; HANNAFORD, P.C. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol*, v. 105, p.1296-1299, 1998.

TRAPP, B.D. et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, v. 338, p. 278-85, 1998.

TREMLETT, HELEN, et al. "New perspectives in the natural history of multiple sclerosis". *Neurology*, v. 74, n. 24, p. 2004-2015, 2010.

UNESCO.http://stats.uis.unesco.org/unesco/TableViewer/document.aspx?reportId=198&IF_Language=eng

VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN, A.L.; HEINEMAN, M.J.; FAAS, M.M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*, v. 9, n. 4, p. 347-57, 2003.

VILLARD-MACKINTOSH, L.; VESSEY, M.P., Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception*, v. 47, p. 161-168, 1993.

VUKUSIC, S., et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, v. 127, n. Pt 6, p. 1353-60, 2004.

WEINSHENKER, B.G., et al. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology*, v. 39, p. 1438-40, 1989.

WORTHINGTON, J., et al. Pregnancy and multiple sclerosis—a 3-year prospective study. *J Neurol*, v. 241, p. 228-33, 1994.

WU, G.F.; ALVAREZ, E., The immunopathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, v. 29, p. 257-278, 2011.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RESOLUÇÃO CNS Nº 196/96

Prezada Sra _____

Estamos desenvolvendo um estudo com os objetivos de avaliar o conhecimento das pacientes com esclerose múltipla sobre como a gravidez interfere na sua doença e como a gravidez interferiu na doença nas pacientes que já tiveram filhos. E gostaríamos de convidá-la a participar dessa pesquisa, cujo título é O CONHECIMENTO DAS PACIENTES SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE ESCLEROSE MULTIPLA E GESTAÇÃO, sendo a pesquisadora responsável: Dra Cristiane Borges Patroclo, CRM: 5272406-8.

A esclerose múltipla é uma doença que afeta com mais frequência mulheres entre 20 e 40 anos. É a mesma idade em que a maioria das mulheres tem filhos. E as pacientes com esclerose múltipla costumam ter muitas dúvidas sobre esse assunto. Achemos que com as informações obtidas através dessa pesquisa poderemos orientar melhor as pacientes e suas famílias sobre os riscos reais da gravidez na esclerose múltipla.

As informações para a pesquisa serão coletadas em uma entrevista e alguns dados serão pesquisados em seu prontuário, com o conhecimento de seu médico. Não haverá interferência no seu tratamento.

Durante o trabalho não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação no estudo. A fim de garantir a sua privacidade, seu nome não será revelado.

Estaremos sempre a disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao estudo, no momento em que desejar, através do telefone (21) 9464-8729, por email: crispatroclo@yahoo.com.br e no seguinte local: Hospital Universitário Gaffree e Guinle – departamento de pós graduação em Neurologia.

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética da Universidade Metropolitana de Santos, tendo sido aprovada do ponto de vista ético.

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

Pedimos a sua assinatura neste consentimento, para confirmar a sua compreensão em relação a este convite, e sua disposição a contribuir na realização do trabalho, em concordância com a resolução CNS nº 196/96 que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já, agradecemos a sua atenção.

Pesquisador responsável

Eu, _____,
após a leitura deste consentimento declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo meu interesse em participar desta pesquisa.

Assinatura do participante

Rio de Janeiro, ____/____/____
dia mês ano

APÊNDICE B - Questionário

1. INFORMAÇÕES GERAIS:

Nome: _____

1.a. Identificação: iniciais/ano de nascimento: _____/_____

1.b. Idade atual ()anos

1.c. Data de nascimento: ____/____/_____

1.d. Telefone contato: _____ - _____

1.e. Grau de escolaridade:

1.()fundamental incompleto

5.()superior incompleto

2.()fundamental completo

6.()superior completo

3.()médio incompleto

7.()nunca estudou

4.()médio completo

8.()não

1.f. Estado civil:

1.()solteiro 2.()reside com companheiro/marido 3.()viúvo

1.g. Cor da pele:

1.()branco 2.()negro 3.()pardo 4.()amarelo

2. ESCLEROSE MÚLTIPLA:

Nome do seu(sua) médico(a) neurologista: _____

2.a. Forma atual da doença (prontuário) - (data da evolução: ____/____/_____):

1.()RR 2.()PP 3.()SP 4.()não sei

2.b. Idade no início dos sintomas: () - (data do início dos sintomas: ____/____/_____)

2.c. Idade no diagnóstico: _____ (data do diagnóstico: ____/____/_____)

2.d. Tempo de doença (idade atual- idade no início dos sintomas): ()

2.e. EDSS atual: () - (data da evolução: ____/____/_____):

2.f. Medicções para esclerose múltipla nos últimos 3 meses:

1.()Interferon beta 1a (Avonex®)

6.()outras, citar: _____

2.()Interferon beta 1a (Rebif®)

3.()Interferon beta 1b (Betaferon®)

7.()não usei nenhuma medicação

4.()Acetato de Glatiramer (Copaxone®)

8.()não sei

5.()Metilprednisolona (Solumedrol®)

3. CONHECIMENTO SOBRE GESTAÇÃO E ESCLEROSE MÚLTIPLA

3.1. Gestação

3.1.a. Pacientes com esclerose múltipla podem engravidar?

1.()sim

2.()não

3.()não sei

3.1.b. A gestação afeta a esclerose múltipla?

- 1.()sim, piora a doença
- 2.()sim, melhora a doença
- 3.()não afeta a doença
- 4.()não sei

3.1.c. Os surtos mudam durante a gestação?

- 1.()sim, aumentam
- 2.()sim, diminuem
- 3.()não mudam
- 4.()não sei

3.1.d. A esclerose múltipla aumenta o risco de complicações/problemas para mãe?

- 1.()sim
- 2 ()não
- 3.() não sei

3.1.e. A esclerose múltipla aumenta o risco de complicações/problemas para a criança?

- 1.()sim
- 2 ()não
- 3.()não sei

3.2. Parto**3.2.a.** Qual o tipo de parto é mais indicado para a paciente com esclerose múltipla?

- 1.()normal
- 2.()cesariana
- 3.()qualquer um
- 4.()não sei

3.2.b. Qual o tipo de anestesia é mais indicado para a paciente com esclerose múltipla?

- 1.()local
- 2.()geral
- 3.()qualquer um
- 4.()não sei

3.3. Puerpério**3.3.a** Os surtos mudam nos primeiros três meses após a gestação?

- 1.()sim, aumentam
- 2.()sim, diminuem
- 3.()não mudam
- 4.()não sei

3.4. Amamentação**3.4.a.** A paciente com esclerose múltipla pode amamentar?

- 1.()sim
- 2.()não
- 3.()não sei

3.4.b. A amamentação afeta a esclerose múltipla?

1. () sim, piora a doença
2. () sim, melhora a doença
3. () não afeta a doença
4. () não sei

3.5. Medicamentos e gestação:**3.5.a.** As medicações para esclerose múltipla podem ser usadas durante a gestação?

1. () sim
2. () não
3. () não sei

3.5.b. As medicações para esclerose múltipla aumentam o risco de complicações/problemas para a criança?

1. () sim
2. () não
3. () não sei

3.6. Fonte de informações:**3.6.a.** De que forma você habitualmente tem acesso a informações sobre esclerose múltipla?

1. () pelo meu neurologista
2. () pela associação de pacientes ou por outros pacientes
3. () pela revista do laboratório
4. () pela mídia (televisão, rádio, jornal, internet)
5. () outros. Citar: _____

3.6.b. De que forma teve acesso a informações sobre gestação na esclerose múltipla?

1. () pelo meu neurologista
2. () pela associação de pacientes ou por outros pacientes
3. () pela revista do laboratório
4. () pela mídia (televisão, rádio, jornal, internet)
5. () outros. Citar: _____

4. HISTORIA GESTACIONAL:**4.1. Geral**

- 4.1.a.** Idade da menarca () anos
- 4.1.b.** Gestações total () = **4.1.c.** antes da EM () + **4.1.d.** depois da EM ()
- 4.1.e.** Partos total () = **4.1.f.** antes da EM () + **4.1.g.** depois da EM ()
- 4.1.h.** Abortos total () = **4.1.i.** antes da EM () + **4.1.j.** depois da EM ()
- 4.1.k.** Uso prévio ou atual de anticoncepcional = 1. () sim 2. () não

4.2. Primeira gestação:

- 4.2.a.** Idade na gestação: () anos
- 4.2.b.** Complicações maternas durante a gestação e parto: 1. () sim 2. () não
Citar: _____
- 4.2.c.** Tempo de doença (idade gestação - idade início doença): () anos
- 4.2.d.** EDSS antes da gestação () - (data da evolução: ____/____/____)
- 4.2.e.** Forma da doença antes (prontuário) - (data da evolução: ____/____/____)
1. () RR 2. () PP 3. () SP 4. () não sei
- 4.2.f.** Número de surtos **nos 12 meses antes** da gestação: () - (prontuário)

- 4.2.g.** Número de surtos **durante** a gestação: () - (prontuário)
- 4.2.h.** Número de surtos **depois** do parto: () = 1ºt() + 2ºt() + 3ºt() + 4ºt() - (prontuário)
- 4.2.i.** Uso de **corticóide durante a gestação**: 1.()sim 2.()não
- 4.2.j.** Uso de **imunoglobulina durante a gestação**: 1.()sim 2.()não
Data do parto:___/___/_____
- 4.2.k.** Meses do parto (data atual – data do parto): ()
- 4.2.l.** Tipo de parto: 1.() cesareana 2.() normal
- 4.2.m.** Uso de **corticóide no pós-parto**: 1.()sim 2.()não
- 4.2.n.** Uso de **imunoglobulina no pós-parto**: 1.()sim 2.()não
- 4.2.o.** **Sexo** do bebê: 1.() feminino 2.() masculino
- 4.2.p.** **Peso** do bebê ao nascer: () g
- 4.2.q.** **Comprimento** do bebê ao nascer: () cm
- 4.2.r.** **Idade gestacional** no parto: ()semanas
- 4.2.s.** **Apgar 5 minutos** do bebê: ()
- 4.2.t.** Complicações do bebê na gestação, parto ou logo após: 1.()sim 2.()não
Citar: _____
- 4.2.u.** Tempo de amamentação: ()meses
- 4.2.v.** Medicações utilizadas até pelo menos à oitava semana de gestação:
1.()Interferon beta 1a (Avonex®) 6.()outras, citar : _____
2.()Interferon beta 1a (Rebif®) _____
3.()Interferon beta 1b (Betaferon®) 7.()não usei nenhuma medicação
4.()Acetato de Glatiramer (Copaxone®) 8.()não sei
5.()Metilprednisolona (Solumedrol®)

4.3. Segunda gestação:

- 4.3.a.** Idade na gestação: ()anos
- 4.3.b.** Complicações maternas durante a gestação e parto: 1.()sim 2.()não
Citar: _____
- 4.3.c.** Tempo de doença (idade gestação - idade início doença): ()anos
- 4.3.d.** EDSS antes da gestação () - (data da evolução:___/___/_____)
- 4.3.e.** Forma da doença antes (prontuário) - (data da evolução:___/___/_____)
1.()RR 2.()PP 3.()SP 4.()não sei
- 4.3.f.** Número de surtos **nos 12 meses antes** da gestação: () - (prontuário)
- 4.3.g.** Número de surtos **durante** a gestação: () - (prontuário)
- 4.3.h.** Número de surtos **depois** do parto: () = 1ºt() + 2ºt() + 3ºt() + 4ºt() - (prontuário)
- 4.3.i.** Uso de **corticóide durante a gestação**: 1.()sim 2.()não
- 4.3.j.** Uso de **imunoglobulina durante a gestação**: 1.()sim 2.()não
Data do parto:___/___/_____
- 4.3.k.** Meses do parto (data atual – data do parto): ()
- 4.3.l.** Tipo de parto: 1.() cesareana 2.() normal
- 4.3.m.** Uso de **corticóide no pós-parto**: 1.()sim 2.()não
- 4.3.n.** Uso de **imunoglobulina no pós-parto**: 1.()sim 2.()não
- 4.3.o.** **Sexo** do bebê: 1.() feminino 2.() masculino
- 4.3.p.** **Peso** do bebê ao nascer: () g
- 4.3.q.** **Comprimento** do bebê ao nascer: () cm
- 4.3.r.** **Idade gestacional** no parto: ()semanas
- 4.3.s.** **Apgar 5 minutos** do bebê: ()

4.3.t. Complicações do bebê na gestação, parto ou logo após: 1.()sim 2.()não

Citar: _____

4.3.u. Tempo de amamentação: ()meses

4.3.v. Medicações utilizadas até pelo menos à oitava semana de gestação:

1.()Interferon beta 1a (Avonex®) 6.()outras, citar : _____

2.()Interferon beta 1a (Rebif®) _____

3.()Interferon beta 1b (Betaferon®) 7.()não usei nenhuma medicação

4.()Acetato de Glatiramer (Copaxone®) 8.()não sei

5.()Metilprednisolona (Solumedrol®)

4.4. Terceira gestação:

4.4.a. Idade na gestação: ()anos

4.4.b. Complicações maternas durante a gestação e parto: 1.()sim 2.()não

Citar: _____

4.4.c. Tempo de doença (idade gestação - idade início doença): ()anos

4.4.d. EDSS antes da gestação () - (data da evolução:____/____/____)

4.4.e. Forma da doença antes (prontuário) - (data da evolução:____/____/____)

1.()RR 2.()PP 3.()SP 4.()não sei

4.4.f. Número de surtos **nos 12 meses antes** da gestação: () - (prontuário)

4.4.g. Número de surtos **durante** a gestação: () - (prontuário)

4.4.h. Número de surtos **depois** do parto: () = 1ºt() + 2ºt() + 3ºt() + 4ºt() - (prontuário)

4.4.i. Uso de **corticóide durante a gestação**: 1.()sim 2.()não

4.4.j. Uso de **imunoglobulina durante a gestação**: 1.()sim 2.()não

Data do parto:____/____/____

4.4.k. Meses do parto (data atual – data do parto): ()

4.4.l. Tipo de parto: 1.() cesareana 2.() normal

4.4.m. Uso de **corticóide no pós-parto**: 1.()sim 2.()não

4.4.n. Uso de **imunoglobulina no pós-parto**: 1.()sim 2.()não

4.4.o. **Sexo** do bebê: 1.() feminino 2.() masculino

4.4.p. **Peso** do bebê ao nascer: () g

4.4.q. **Comprimento** do bebê ao nascer: ()cm

4.4.r. **Idade gestacional** no parto: ()semanas

4.4.s. **Apgar 5 minutos** do bebê: ()

4.4.t. Complicações do bebê na gestação, parto ou logo após: 1.()sim 2.()não

Citar: _____

4.4.u. Tempo de amamentação: ()meses

4.4.v. Medicações utilizadas até pelo menos à oitava semana de gestação:

1.()Interferon beta 1a (Avonex®) 6.()outras, citar : _____

2.()Interferon beta 1a (Rebif®) _____

3.()Interferon beta 1b (Betaferon®) 7.()não usei nenhuma medicação

4.()Acetato de Glatiramer (Copaxone®) 8.()não sei

5.()Metilprednisolona (Solumedrol®)

4.5. Quarta gestação:

4.5.a. Idade na gestação: ()anos

4.5.b. Complicações maternas durante a gestação e parto: 1.()sim 2.()não

Citar: _____

4.5.c. Tempo de doença (idade gestação - idade início doença): ()anos

4.5.d. EDSS antes da gestação () - (data da evolução:____/____/____)

4.5.e. Forma da doença antes (prontuário) - (data da evolução: ____/____/____)

1.()RR 2.()PP 3.()SP 4.()não sei

4.5.f. Número de surtos **nos 12 meses antes** da gestação: () - (prontuário)

4.5.g. Número de surtos **durante** a gestação: () - (prontuário)

4.5.h. Número de surtos **depois** do parto: () = 1ºt() + 2ºt() + 3ºt() + 4ºt() - (prontuário)

4.5.i. Uso de **corticóide durante a gestação**: 1.()sim 2.()não

4.5.j. Uso de **imunoglobulina durante a gestação**: 1.()sim 2.()não

Data do parto: ____/____/____

4.5.k. Meses do parto (data atual – data do parto): ()

4.5.l. Tipo de parto: 1.() cesareana 2.() normal

4.5.m. Uso de **corticóide no pós-parto**: 1.()sim 2.()não

4.5.n. Uso de **imunoglobulina no pós-parto**: 1.()sim 2.()não

4.5.o. **Sexo** do bebê: 1.() feminino 2.() masculino

4.5.p. **Peso** do bebê ao nascer: () g

4.5.q. **Comprimento** do bebê ao nascer: () cm

4.5.r. **Idade gestacional** no parto: () semanas

4.5.s. **Apgar 5 minutos** do bebê: ()

4.5.t. Complicações do bebê na gestação, parto ou logo após: 1.()sim 2.()não

Citar: _____

4.5.u. Tempo de amamentação: () meses

4.5.v. Medicações utilizadas até pelo menos à oitava semana de gestação:

1.() Interferon beta 1a (Avonex®)

6.() outras, citar : _____

2.() Interferon beta 1a (Rebif®)

3.() Interferon beta 1b (Betaferon®)

7.() não usei nenhuma medicação

4.() Acetato de Glatiramer (Copaxone®)

8.() não sei

5.() Metilprednisolona (Solumedrol®)

Data de preenchimento do questionário: ____/____/____

Assinatura: _____

ANEXO A - Questionário em Alemão

Fragebogen Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Hinweise zum Ausfüllen: Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit und füllen Sie den Fragebogen sorgfältig aus. Anschließend senden Sie uns bitte den Fragebogen in dem beiliegenden frankierten und adressierten Briefumschlag zurück. Bitte schreiben Sie nicht Ihren Absender auf den Briefumschlag, damit völlige Anonymität gewahrt wird. Vielen Dank.

Teil A

Dieser Teil des Fragebogens ist bitte von jeder Teilnehmerin auszufüllen, unabhängig davon, ob bei Ihnen eine neurologische Erkrankung besteht oder nicht. Bitte nur eine Antwort pro Frage ankreuzen.

1. **Aktuelles Datum** (Bitte Tag - Monat - Jahr eintragen)

--	--	--	--	--	--	--	--

2. **Geburtsdatum** (Bitte nur Geburtsmonat und –Jahr eintragen)

--	--	--	--	--	--

3. **Körpergröße in cm**

--	--	--

4. **Anzahl Geschwister**

- 4.1 Anzahl Brüder
4.2 Anzahl Schwestern

5. **Halten Sie eine Befragung dieser Art für sinnvoll?**

- 5.1 Sehr sinnvoll
5.2 Eher sinnvoll
5.3 Eher sinnlos
5.4 Völlig sinnlos

10. Sind Sie durch die Multiple Sklerose Erkrankung in Ihrer Gehfähigkeit eingeschränkt?

- 10.1 Gehfähigkeit ist überhaupt nicht eingeschränkt.
- 10.2 Gehfähigkeit ist etwas eingeschränkt.
- 10.3 Gehfähigkeit ist eingeschränkt, 10 Minuten gehen ist jedoch möglich.
- 10.4 Deutlich eingeschränkt, Gehen in Wohnung und kurze Strecken ist jedoch möglich.
- 10.5 Sehr eingeschränkt, nur wenige Schritte sind möglich.
- 10.6 Maximal eingeschränkt, Gehen ist nicht möglich.

11. Besteht bei Ihnen ein Schwangerschafts- und Kinderwunsch?

- 11.1 Ja, ich habe aktuell einen Kinderwunsch und möchte jetzt schwanger werden.
- 11.2 Ja, ich möchte im Prinzip (weitere) Kinder haben, möchte aber im Moment nicht schwanger werden.
- 11.3 Ich weiß noch nicht genau ob ich (weitere) Kinder haben möchte.
- 11.4 Nein, ich möchte eher keine (weiteren) Kinder haben.
- 11.5 Nein, ich möchte auf keinen Fall (weitere) Kinder haben.
- 11.6 Ich bin derzeit schwanger

12. Beeinflußt die Tatsache, daß Sie an einer Multiplen Sklerose erkrankt sind, Ihre Entscheidung möglicherweise schwanger zu werden?

- 12.1 Nein, die MS-Erkrankung beeinflusst meine Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft überhaupt nicht.
- 12.2 Eher nein, die MS-Erkrankung beeinflusst meine Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft kaum.
- 12.3 Teilweise, die MS-Erkrankung spielt eine Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.
- 12.4 Ja, die MS-Erkrankung spielt eine sehr große Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.
- 12.5 Ja, die Erkrankung spielt die entscheidende Rolle in meiner Einstellung bezüglich einer Schwangerschaft.

13. Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine MS-Erkrankung auf einen Schwangerschaftsverlauf aus?

- 13.1 Eine MS-Erkrankung wirkt sich eher günstig auf einen Schwangerschaftsverlauf aus.
- 13.2 Eine MS-Erkrankung wirkt sich eher ungünstig auf einen Schwangerschaftsverlauf aus.
- 13.3 Eine MS-Erkrankung hat keinen Einfluß auf einen Schwangerschaftsverlauf.
- 13.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

14. Was vermuten Sie, wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf eine MS-Erkrankung aus?

- 14.1 Eine Schwangerschaft wirkt sich eher ungünstig auf eine MS-Erkrankung auf, es treten z.B. mehr Schübe auf.
- 14.2 Eine Schwangerschaft wirkt sich eher günstig auf eine MS-Erkrankung auf, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 14.3 Eine Schwangerschaft hat keinen Einfluß auf eine MS-Erkrankung.
- 14.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

15. Was vermuten Sie, wie wirken sich die ersten drei Monate nach einer Geburt auf den Verlauf einer MS-Erkrankung bei der Mutter aus?

- 15.1 Eher ungünstig, es treten z. B. mehr Schübe auf.
- 15.2 Eher günstig, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 15.3 Die ersten drei Monate nach einer Geburt haben keine Auswirkung auf den Verlauf einer MS-Erkrankung.
- 15.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

16. Was vermuten Sie, wie wirkt sich Stillen auf den Verlauf einer MS-Erkrankung aus?

- 16.1 Eher ungünstig, es treten z. B. mehr Schübe auf.
- 16.2 Eher günstig, es treten z.B. weniger Schübe auf.
- 16.3 Stillen hat keine Auswirkung auf eine MS-Erkrankung.
- 16.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

17. Was vermuten Sie, besteht für Kinder, bei denen ein Elternteil an einer MS erkrankt ist, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, selbst einmal an einer MS zu erkranken?

- 17.1 Nein, diese Wahrscheinlichkeit ist nicht erhöht.
 17.2 Ja, diese Wahrscheinlichkeit ist etwas erhöht.
 17.3 Ja, diese Wahrscheinlichkeit ist stark erhöht.
 17.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

18. Was vermuten Sie, könnte eine MS-Erkrankung eines Elternteils in der Zukunft die Versorgung eines Kindes erschweren?

- 18.1 Nein, da habe ich keine Bedenken.
 18.2 Vielleicht.
 18.3 Ja, das vermute ich schon.
 18.4 Dazu habe ich keine Vermutung.

19. Haben Sie Kinder?

- 19.1 Ja
 19.2 Nein

Wenn Sie diese Frage mit **Nein** beantwortet haben, füllen Sie bitte den Fragebogen weiter ab **Frage 21** aus. Danke! Wenn Sie diese Frage mit **Ja** beantwortet haben, füllen Sie bitte den Fragebogen weiter ab der nächsten **Frage Nr. 20** aus. Danke!

20. War die MS-Erkrankung bei der Geburt Ihres Kindes / Ihrer Kinder bekannt?

- 20.1 Ja
 20.2 Nein

21. Sind Sie derzeit schwanger?

- 21.1 Ja
 21.2 Nein

Bitte füllen Sie den Fragebogen ab hier nur weiter aus, falls Sie eine der beiden letzten Fragen, also Nr. 20 oder Nr. 21 mit Ja beantwortet haben. In dem Fall fahren Sie bitte mit Teil C, Frage 22 fort. Vielen Dank. Falls Sie keine der letzten beiden Fragen (Nr. 20 und 21) mit Ja beantwortet haben, sind Sie jetzt fertig mit dem Ausfüllen des Fragebogens. In diesem Fall bedanken wir uns noch einmal ganz herzlich für Ihre Mitarbeit und bitten Sie, den Fragebogen in dem dafür vorgesehenen Briefumschlag an uns ohne Absender zurück zu schicken. Vielen Dank!

Teil C

22. Wie viele Kinder haben Sie?

- 22.1 Ich habe noch kein Kind, bin derzeit schwanger.
 22.2 Ich habe ein Kind.
 22.3 Ich habe zwei Kinder.
 22.4 Ich habe drei Kinder.
 22.5 Ich habe vier Kinder.
 22.6 Ich habe fünf Kinder.

23. Wie alt ist (sind) Ihr (e) Kind(er)? Bitte Alter in Jahren eintragen.

- 23.1 Ich habe noch kein Kind, bin derzeit schwanger.
 23.2 Alter des ersten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.3 Alter des zweiten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.4 Alter des dritten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.5 Alter des vierten Kindes:

--	--

 Jahre
 23.6 Alter des fünften Kindes:

--	--

 Jahre

24. Sind Sie mit einem der folgenden Medikamente vor Ihrer aktuellen / letzten Schwangerschaft behandelt worden?

- 24.1 Interferon beta 1a 30µg i.m. 1x / Woche (Avonex®)
 24.2 Interferon beta 1a 22 oder 44 µg s.c. 3x / Woche (Rebif®)
 24.3 Interferon beta 1b jeden 2.Tag s.c. (Betaferon®)
 24.4 Glatirameracetat tgl. s.c. (Copaxone®)
 24.5 Azathioprin (Imurek®)
 24.6 Novantron (Mitoxantron®)
 24.7 Mit keinem dieser Medikamente
 24.8 Ich bin mit keinem dieser Medikamente behandelt worden, weil vor meiner Schwangerschaft keine MS bekannt war.

Hinweis: Wenn Sie mit keinem dieser Medikamente behandelt wurden, können Sie die zwei folgenden Fragen überspringen.

25. **Wenn Sie mit einem dieser Medikamente behandelt wurden, wie lange wurden Sie mit diesem Medikament behandelt?** Bitte Monate eintragen.

25.1 Monate

26. **Wann wurde die Behandlung mit diesem Medikament, bezogen auf Ihre letzte / aktuelle Schwangerschaft, abgesetzt?** Bitte ankreuzen und ggf. Monate eintragen.

26.1 Das Medikament wurde ca. Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt.

26.2 Das Medikament wurde im Schwangerschaftsmonat abgesetzt.

26.3 Das Medikament wurde während der Schwangerschaft nicht abgesetzt.

27. **Wie häufig traten Ihrer Einschätzung nach Schübe der MS-Erkrankung während der aktuellen / letzten Schwangerschaft auf?**

27.1 Es traten ungefähr so häufig Schübe auf, wie in der Zeit vor der Schwangerschaft.

27.2 Es traten eher mehr Schübe auf, im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft.

27.3 Es traten eher weniger (oder keine) Schübe auf, im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft.

28. **Wie häufig haben Sie sich während Ihrer Schwangerschaft bei einem Neurologen oder in einer neurologischen Klinik wegen der MS-Erkrankung vorgestellt?**

28.1 Ungefähr so häufig wie sonst auch.

28.2 Eher häufiger als sonst.

28.3 Eher seltener als sonst.

29. Wie war Ihrer Einschätzung nach während der ersten sechs Monate nach Ihrer Schwangerschaft der Verlauf der MS-Erkrankung im Vergleich zur Schwangerschaft?

- 29.1 Ich habe keinen Unterschied bemerkt im Vergleich zur Schwangerschaft.
- 29.2 Die MS-Symptome haben in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft eher zugenommen.
- 29.3 Die MS-Symptome haben in den ersten sechs Monaten nach der Schwangerschaft eher abgenommen.
- 29.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

30. Wie häufig traten Ihrer Einschätzung nach Schübe der MS-Erkrankung während der ersten sechs Monate nach der Schwangerschaft auf?

- 30.1 Es traten ungefähr so viele Schübe auf, wie während der Schwangerschaft.
- 30.2 Es traten eher mehr Schübe auf, als während der Schwangerschaft.
- 30.3 Es traten eher weniger Schübe auf, als während der Schwangerschaft.
- 30.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

31. Wie häufig haben Sie sich in den ersten sechs Monaten nach Ihrer Schwangerschaft bei einem Neurologen oder in einer neurologischen Klinik wegen der MS-Erkrankung vorgestellt?

- 31.1 Ungefähr so häufig wie sonst auch.
- 31.2 Eher häufiger als sonst.
- 31.3 Eher seltener als sonst.
- 31.4 Das kann ich nicht beurteilen, weil dieser Zeitraum noch nicht vorüber ist.

Sie sind jetzt fertig mit dem Ausfüllen des Fragebogens. Wir möchten uns an dieser Stelle noch einmal herzlich für Ihre Mitarbeit bedanken. Bitte schicken Sie uns den Fragebogen nun in dem beiliegenden Umschlag ohne Absender zurück. Vielen Dank.