



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

GUTEMBERG AUGUSTO CRUZ DOS SANTOS

**PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA SURTO-REMISSÃO
EM PACIENTES DO RIO DE JANEIRO: INFLUÊNCIA DE
FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

RIO DE JANEIRO
2011

GUTEMBERG AUGUSTO CRUZ DOS SANTOS

**PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA SURTO-REMISSÃO
EM PACIENTES DO RIO DE JANEIRO: INFLUÊNCIA DE
FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

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

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

RIO DE JANEIRO
2011

S237 Santos, Gutemberg Augusto Cruz dos.
Progressão da esclerose múltipla forma surto-remissão em pacientes do Rio de Janeiro : influência de fatores clínicos e demográficos / Gutemberg Augusto Cruz dos Santos, 2011.
68f. ; 30 cm

Orientador: Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Esclerose múltipla. 2. Esclerose múltipla crônica progressiva. 3. História natural. 4. Progressão da doença. 5. Surto-remissão. I. Vasconcelos, Claudia Cristina Ferreira. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.834

GUTEMBERG AUGUSTO CRUZ DOS SANTOS

**PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA SURTO-REMISSÃO
EM PACIENTES DO RIO DE JANEIRO: INFLUÊNCIA DE
FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS**

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

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos

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

Prof^a. Dr^a. Rosana Herminia Scola
Universidade Federal do Paraná - UFPR

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado, apoiando e incentivando meus sonhos, sendo os maiores responsáveis por tornar-los realidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, por tudo que me deu.

Aos meus avôs: Darcy (in memoriam), Dalva, José Paulo (in memoriam), Dulcinéia e Helio (in memoriam), pelo carinho e lições de superação.

Ao meu irmão Gustavo pelo apoio incondicional.

A minha namorada Viviane por toda ajuda e entender que muitas e muitas vezes o trabalho e aprendizado devem vir em primeiro lugar.

A minha orientadora e amiga Prof^a. Dr^a. Cláudia Vasconcelos, por acreditar sempre, por “puxar minhas orelhas”, e pela disponibilidade e dedicação.

A família da minha orientadora Prof^a. Dr^a. Cláudia Vasconcelos, por sempre me acolher tão bem, e entender as ausências de sua Mãe provocadas por mim.

À Prof^a. Dr^a. Regina Alvarenga por tudo que faz pelos alunos e pela Universidade, e pela amizade acima de tudo.

Ao Prof. Dr. Helcio Alvarenga, pelas lições não somente de neurologia, mas também de vida.

Ao meu segundo irmão Marcos Alvarenga, pela referência que tem sido, e pela companhia em todas as horas.

A Dr^a Solange Camargo, pela ajuda e apoio fundamentais.

Aos funcionários do ambulatório de esclerose múltipla do Hospital da Lagoa por estarem sempre dispostos a ajudar.

Ao Luiz Eduardo Veiga por sempre estar disposto a resolver todos os nossos problemas “neurológicos”.

Ao Helcio Alvarenga Filho, meu companheiro de pesquisas e viagens.

A todos os demais professores e funcionários da PGGNEURO, por sempre estarem dispostos a fazer o melhor por nós alunos e pela Disciplina.

Aos amigos do CEM-Cat do Hospital Vall d’Hebron pela acolhida e ensinamentos preciosos.

Aos meus amigos por me incentivarem e entenderem minhas ausências.

Aos meus colegas de mestrado pela troca de experiências e aprendizado.

Aos Pacientes, pela paciência mesmo em um momento tão difícil que é a doença, e principalmente por tudo aquilo que me ensinaram.

Finalmente, a todos que contribuía de alguma forma para que eu pudesse vencer mais esta etapa.

“PARA SER GRANDE, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui. Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante neurodegenerativa do sistema nervoso central de etiologia multifatorial complexa. O curso clínico é marcado por dois modelos iniciais definidos, remitente-recorrente (RR) e primária progressiva, resultando em uma taxa de incapacidade variável. Além do acúmulo de incapacidade, pacientes com EMRR também estão em risco de experimentar uma mudança fundamental na evolução da sua doença, o desenvolvimento de progressão secundária. Apesar da variedade de estudos sobre história natural realizados na população mundial, estudos sobre a população de áreas de baixa prevalência, como o Brasil, ainda são raros. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a progressão dos pacientes EMRR de uma área de baixa prevalência e depois analisar que fatores clínicos e demográficos podem influenciar nesta progressão. Cento e vinte e seis pacientes do Hospital da Lagoa - Centro de Referência no Rio de Janeiro - Brasil com curso inicial remitente-recorrente e dez anos de duração da doença ou mais foram incluídos. Dados demográficos e clínicos foram analisados. A progressão foi medida pelo tempo em anos entre o início da doença e o paciente atingir graus 2; 3; 6; 7,5 e 8 da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). Na população analisada 79,4% dos pacientes eram do sexo feminino. A frequência de pacientes com ascendência africana foi de 19%. A forma inicialmente benigna de doença (EDSS de 3 ou menos depois de 10 anos) foi encontrada em 81,7% da coorte. O início da doença ocorreu em uma média de idade de 29,86 anos (+/-9,25). O tempo médio de doença foi de 19,32 anos (+/-8,48). Converteram para EMSP 40,5% dos pacientes, e em um tempo médio de 13,4 anos (+/-7,7). Eles atingiram EDSS 2; 3; 6; 7,5 e 8 depois de uma mediana de 11,3 (+/-9,4), 11,3 (+/-7,7), 12,9 (+/-6,8), 18,1 (+/-8,8) e 17,0 (+/-7,0) anos, respectivamente. Na última avaliação, 54% dos pacientes tinham EDSS até 3, 12% entre 3 e 6, e 34% maior ou igual a 6. Os fatores identificados como de pior prognóstico foram: etnia africana, idade superior a 30 anos, intervalo curto entre os dois primeiros surtos, recuperação incompleta do primeiro surto, a ocorrência de dois ou mais surtos no primeiro e mais de três nos cinco primeiros anos de evolução. Palavras-chave: Esclerose múltipla. História natural. Progressão. Surto-remissão. Secundariamente progressiva.

ABSTRACT

Introduction: The Visual Evoked Potential (VEP) has been used in the evaluation of optic nerve inflammatory lesions in patients with multiple sclerosis (MS) since 1973, when Halliday et al. observed a pattern associated with the disease, characterized by delay in the latency of P100 wave, with normal amplitude. In the last decade, a demyelinating disease was described, with recurrent bilateral optic neuritis and myelitis and defined as Neuromyelitis Optica (NMO). Nevertheless, there is no a specific VEP pattern described for this affection. The same MS VEP parameters have being used in the evaluation of patients under suspicion of NMO. **Objective:** To define the pattern of the VEP in NMO. **Methodology:** We selected patients followed at the MS center at the Hospital da Lagoa in Rio de Janeiro (2010-2011), who met the criteria for NMO Wingerchuk of 2006. All patients underwent the VEP, performed by the same examiner (Neto, S.P.), using a machine Teca Sapphire II 4ME, with visual stimulation by pattern-reversal, with 43 'of arc, 128 stimuli, and cortical uptake by the international system 10 / 20 (assembly: Oz / Cz, Oz / Fpz). At the time of examination, visual acuity was measured using the table of Rosenbaum and ranked second score Wingerchuk 1999 (0: normal, 1: better than 20/30 with scotoma, 2: 20/30-20/59, 3: 20/60-20/199, 4: 20/200-20/800, 5: counting fingers, 6: light perception, 7: no light perception). **Results:** We examined 19 patients (38 eyes) with definite NMO. 18 (47.4%) had no visual responses. 2 eyes (5.3%) had pattern of MS, five (13.2%) had normal VEP and in 13 (34.2%) we observed a reduction in amplitude of the P100 wave with normal latency. We call these changes in the "NMO pattern". The sum of the categories "absent VEP" and "NMO pattern" was 81.6% of eyes. If we consider the "NMO pattern" only in the eyes where the visual responses were found, the percentage was 65%. **Conclusion:** The evaluation of the VEP of patients with NMO showed a high frequency of absence of visual responses and a different pattern of MS, characterized by decreased amplitude with normal latency. **Key words:** Natural history. Progression. Relapsing remitting. Secondary progressive.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	EM remitente-recorrente ou surto-remissão	19
Figura 2	EM progressiva primária	19
Figura 3	EM progressiva secundaria	20
Figura 4	EM progressiva surto	20
Quadro 1	Critérios de Poser e colaboradores (1983)	21
Quadro 2	Critérios de Mcdonald e colaboradores (2001)	22
Quadro 3	Critérios de McDonald (2005)	23
Quadro 4	Critérios de McDonald (2010)	23
Quadro 5	Características dos trabalhos internacionais incluídos nesta revisão	27
Quadro 6	Características dos trabalhos nacionais incluídos nesta revisão ..	29
Gráfico 1	Frequência dos sistemas funcionais comprometidos no início da doença	37
Gráfico 2	Frequência de pacientes aos 5 e 10 anos de evolução e no ultimo follow-up de acordo com valores de EDSS	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos dos 126 pacientes e dos subgrupos Afro e Brancos	36
Tabela 2	Características clínicas e evolutivas dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico	37
Tabela 3	Características clínicas iniciais dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico	38
Tabela 4	Características clínicas iniciais, evolutivas e tratamento dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico	38
Tabela 5	Características do diagnóstico e tratamento dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico	39
Tabela 6	Características evolutivas dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico	40
Tabela 7	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com gênero e etnia	41
Tabela 8	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com grupo de idade e FS alterados no início da doença	42
Tabela 9	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com intervalo de tempo entre 1º e 2º surtos e número de surtos no 1º ano	43
Tabela 10	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com número de surtos nos primeiros 5 anos	44
Tabela 11	Frequência de pacientes que atingiram os diversos estágios de EDSS aos 5, 10 anos de evolução e no último follow-up	45
Tabela 12	Frequência de pacientes com EDSS até 3, entre 3 e 6, e maior que 6 de acordo com tempo de evolução	45
Tabela 13	Tempo (em anos) para alcançar graus de EDSS de acordo com gênero e grupo de idade - Brancos	47
Tabela 14	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de FS alterados no início e intervalo entre os dois primeiros surtos - Brancos	48
Tabela 15	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de surtos no 1º ano e nos 5 anos de doença - Brancos	49

Tabela 16	Tempo (em anos) para alcançar graus de EDSS de acordo com gênero e idade de início - Afro-descendentes	50
Tabela 17	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de FS alterados no início e intervalo entre os dois primeiros surtos - Afro-descendentes	51
Tabela 18	Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de surtos no 1º ano e nos 5 anos de doença - Afro-descendentes	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DIID	Doenças inflamatórias idiopáticas desmielinizantes
EDSS	<i>“Expanded Disability Status Scale”</i>
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla progressiva primária
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EMSR	Esclerose múltipla surto-remissão
FS	<i>“Functional System”</i> ou sistemas funcionais
HLA	<i>“Human leukocyte antigen”</i> ou Antígenos leucocitários humanos
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NA	<i>“Not Available”</i> ou não disponível
PEV	Potencial evocado visual
RM	Ressonância magnética
SIAPEM	Sistema de Avaliação de Protocolos de Pacientes com Esclerose Múltipla
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPSS	<i>“Statistical Package for the Social Sciences”</i> ou pacote estatístico para as ciências sociais
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	15
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	DEFINIÇÃO	16
3.2	EPIDEMIOLOGIA	16
3.3	PATOGÊNESE E PATOLOGIA	17
3.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
3.5	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	21
3.6	GENÉTICA	24
3.7	PROGRESSÃO E INCAPACIDADE	25
4	PACIENTES E MÉTODOS	32
4.1	DESENHO DO ESTUDO	32
4.2	PACIENTES	32
4.2.1	Crériterios de inclusão e exclusão	32
4.3	MÉTODOS	33
4.3.1	Coleta de dados	33
4.3.2	Medidas de avaliação	34
4.3.3	Análise estatística	35
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE A - Protocolo para realização de coleta de dados	64
	ANEXO A - EDSS	67
	APÊNDICE B - Aprovação do CEP da UNIRIO	68

1 INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias idiopáticas desmielinizantes (DIID) caracterizam-se por inflamação e destruição seletiva da mielina do sistema nervoso central (SNC). O sistema nervoso periférico (SNP) é poupado, e a maioria dos pacientes não tem evidência de doença sistêmica associada (HAUSER et al., 2006).

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, que faz parte do espectro das DIID, e se caracteriza patologicamente por múltiplas áreas de inflamação, desmielinização e formação de cicatrizes gliais (esclerose) na substância branca do SNC (LEWIS et al, 2002). As maiores taxas de prevalência são encontradas em países ocidentais do hemisfério norte. A doença ocorre com mais frequência entre os 20 e 40 anos de idade, com uma razão mulheres:homens de 2:1 (HAUSER et al., 2006).

Surtos e progressão da incapacidade são os dois fenômenos clínicos básicos da EM. Surtos são considerados a expressão clínica da desmielinização inflamatória aguda no SNC, enquanto a progressão é considerada como reflexo da desmielinização crônica, gliose e perda axonal. No início da doença, as remissões dos sintomas advêm da resolução da inflamação e remielinização; entretanto, seguindo ataques recorrentes, a transecção axonal tende a ocorrer, levando a degeneração axonal. Sendo assim, o balanço entre dano e reparo determina a progressão da EM, podendo estar presente desde o início da doença (FROHMAN et al, 2005).

O prognóstico continua sendo um dos maiores desafios na EM, tanto para o paciente quanto para as equipes de saúde envolvidas, a despeito dos consideráveis esforços concentrados ao longo de décadas na sua descrição e nos potenciais fatores que o influenciam (VUKUSIC; CONFAYREUX, 2007).

Nas pesquisas relacionadas à EM, estabelecer o prognóstico em longo prazo implica em importante informação aos pacientes sobre suas perspectivas, e auxilia o médico a identificar aqueles que devem ser com urgência tratados, antes que as terapias tornem-se ineficazes (CONFAYREUX; VUKUSIC; ADELEINE, 2003).

Conhecer quais fatores influenciam na progressão da doença e, então, interferir na sua história natural, através de tratamento precoce e eficiente, aplicação de técnicas de reabilitação, mudança de hábitos de vida e esclarecimento familiar

entre outros, torna-se imprescindível a fim de reduzir incapacidades, o que teria um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e minimizaria custos.

Apesar da grande variedade de estudos sobre historia natural e fatores prognósticos realizados na população mundial, estudos contemplando a população de áreas de baixa prevalência como a nossa, ainda são raros, sendo, portanto, objetos deste trabalho.

Esta dissertação de mestrado está inserida na linha de pesquisa referente à Neuroepidemiologia do Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), área de concentração em Neurociências, relacionada ao estudo das doenças desmielinizantes, dentre elas a esclerose múltipla.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Descrever a progressão da forma surto-remissão da esclerose múltipla (EMSR) em pacientes com mais de 10 anos de evolução de doença acompanhados em um centro de referencia na cidade do Rio de Janeiro.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as características demográficas da população estudada: idade de início, gênero e ancestralidade;
- Descrever as características clínicas iniciais da coorte: número e tipo de manifestações iniciais mais freqüentes de acordo com os sistemas funcionais ("FS - Functional System");
- Descrever as características dos surtos iniciais: recuperação do primeiro surto, intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos, número de surtos no primeiro e nos cinco primeiros anos;
- Descrever as características de diagnóstico e tratamento: tempo para realização do diagnóstico, tempo para iniciar tratamento e frequência de pacientes tratados;
- Descrever e analisar as características evolutivas da coorte: tempo total de doença, tempo para alcançar os EDSS 2; 3; 6; 7,5 e 8 na escala de Kurtzke, frequência de pacientes em progressão, tempo para atingir progressão, idade na progressão, frequência de pacientes com doença benigna;
- Identificar fatores prognósticos relacionados a progressão.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

A Esclerose Múltipla faz parte do espectro das doenças inflamatórias desmielinizantes do sistema nervoso central que se distinguem uma das outras pelo tamanho, número e distribuição temporal e espacial das lesões, patologia (inflamação, desmielinização e dano axonal; grau de remielinização e reparo), além da evolução clínica (KANTARCÍ; WEINSHENKER, 2005). Sua etiologia tem sido atribuída classicamente a um fenômeno autoimune (CORREALE, 2005). Ela pode estar associada com dano axonal e perda neuronal, o que acaba por levar a uma incapacidade neurológica permanente (DAVID-BATES, 2011).

A característica clínica mais marcante da EM é sua grande variabilidade; seus sinais e sintomas são determinados pela localização das lesões desmielinizantes, as quais podem ocorrer ao longo de todo neuro-eixo (FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, 2002).

Na história natural da doença, a maioria dos pacientes apresenta incapacidade física no decorrer dos anos, marcada pela dificuldade de marcha, necessidade de apoio unilateral para caminhar ou restrição a cadeira de rodas (VASCONCELOS, 2009, p. 16).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A EM é uma enfermidade crônica e incapacitante do SNC mais comum em adultos jovens, caucasianos, e em países ocidentais sua prevalência chega a um em cada mil indivíduos (CONFAVREUX; VUKUSIC; ADELEINE, 2003). Devido a sua alta prevalência, é a primeira causa de incapacidade neurológica não-traumática em adultos jovens nos Estados Unidos (PETERSON; TRAPP, 2005). Ela acomete aproximadamente um milhão de pessoas entre 17 e 65 anos de idade em todo o mundo (HAUSER et al., 2006).

As maiores taxas de prevalência são encontradas no norte da Europa e Estados Unidos, bem como no Canadá. Em contraste, ela é baixa no Japão, outras partes da Ásia, na África equatorial e no Oriente Médio. Em geral, com algumas

exceções, a prevalência tende a aumentar com a distância da linha do equador (HAUSER et al., 2006). Em 2000, a taxa de prevalência projetada para a população branca americana foi de 191/100.000 habitantes, e a taxa de incidência foi 7,3/100.000 indivíduos ano em risco (KANTARCI; WINGERCHUK, 2006).

Enquanto isso, na África e em zonas equatoriais, a prevalência estimada é menor do que cinco por cem mil habitantes (CARDOSO et al., 2006), tendo sido descrita no Brasil em 1992 por Callegaro e colaboradores como 4/100.000 habitantes e, posteriormente, em 1997, como 15 /100.000 habitantes.

Em outros países da América Latina, tais como Panamá, Cuba, México, Paraguai, Peru e Equador, a prevalência da EM foi descrita como: 5,2; 4,43; 7; 5,7; 7,64 e 1,2 por cem mil habitantes respectivamente (RIOS et al., 2008).

Apesar de comprometer indivíduos de todas as idades, a maior parte dos pacientes desenvolve os primeiros sintomas da doença entre 20 e 40 anos. A enfermidade se apresenta mais frequentemente em mulheres que em homens, na razão de 2:1 (FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, 2002).

3.3 PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A patologia básica da EM caracteriza-se por desmielinização inflamatória focal e perda axonal, com remielinização limitada, levando a placas multifocais crônicas esclerosadas, das quais deriva o nome da doença (COMPSTON et al., 2006).

As características patológicas das lesões da EM incluem ruptura da barreira hematoencefálica, inflamação multifocal, desmielinização, perda de oligodendrócitos, gliose reativa e degeneração axonal. Embora a destruição imunomediada da mielina do SNC e dos oligodendrócitos seja considerada a patologia primária da EM, a principal causa de incapacidade neurológica permanente é a perda axonal (PETERSON; TRAPP, 2005).

Em 2007, Hans Lassmann, referencia em estudos patológicos sobre EM, junto com seus colaboradores, relatam que a inflamação é dominada por células T e macrófagos ativados ou microglia. Nas lesões inflamatórias ativas este processo é acompanhado por uma profunda perturbação da barreira hematoencefálica, expressão local de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, bem como de seus

receptores cognatos. Desmielinização completa é acompanhada por um grau variável de lesão axonal aguda e degeneração neuronal, que em parte é contrabalançada pela remielinização. Lesões inflamatórias desmielinizantes focais da substância branca dominam a patologia na fase aguda da EMSR.

No mesmo trabalho o autor descreve que na fase progressiva da esclerose múltipla o quadro patológico é diferente. Embora lesões desmielinizantes focais na substância branca ainda estejam presentes, placas desmielinizantes ativas clássicas são raras. No entanto, uma proporção substancial de placas pré-existentes mostram evidências de uma expansão lenta e gradual em suas margens. Esta é caracterizada por moderado infiltrado inflamatório, composto principalmente de células T, e microglia profunda ativada. Apenas algumas destas células de microglia ativadas contêm produtos de degradação da mielina, sugerindo um ritmo muito lento de desmielinização em curso.

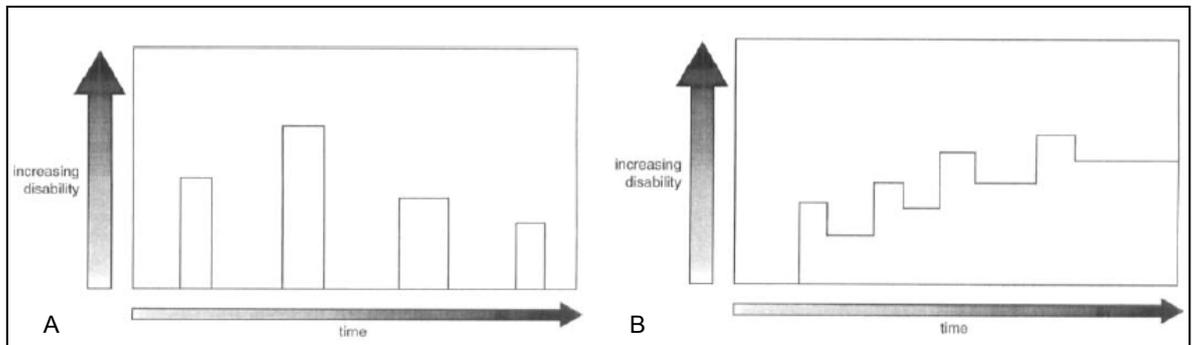
Os axônios nas lesões por EM podem ser destruídos de formas diferentes. Durante uma desmielinização aguda, os axônios são danificados devido a mediadores inflamatórios, tais como proteases, citocinas e radicais livres. Já na fase crônica, eles podem degenerar devido à falta de suporte trófico da mielina e oligodendrócitos. A fase aguda da lesão axonal em massa dura apenas alguns dias ou semanas, em contraste, a degeneração axonal continua em silêncio nas placas inativas. Déficits clínicos induzidos por inflamação e desmielinização são em sua maioria reversíveis, porém a perda funcional devido à degeneração axonal parece ser permanente (FROHMAN et al., 2005).

3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O curso clínico da EM pode seguir um padrão variável no tempo, porém, usualmente é caracterizado por períodos agudos de piora (exacerbações, surtos, ataques), deterioração gradual da função neurológica, ou uma combinação dos dois (LUBLIN; REINGOLD, 1996).

A padronização nos termos usados na descrição dos tipos de doença foi publicada em 1996 por Lublin e Reingold com as seguintes definições:

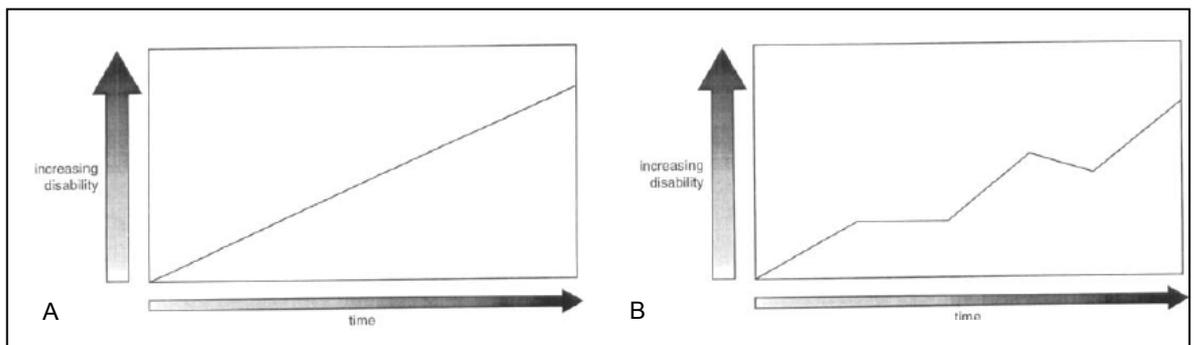
- EM remitente-recorrente ou surto-remissão - surtos claramente definidos, com recuperação total (A) ou seqüelas e déficits residuais após recuperação (B); períodos entre os surtos caracterizados por ausência de progressão da doença.



Fonte: Lublin e Reingold (1996).

Figura 1: EM remitente-recorrente ou surto-remissão

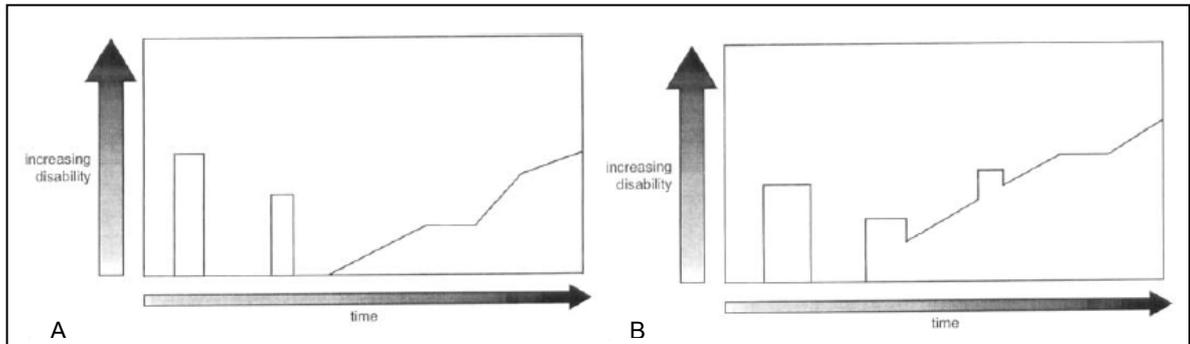
- EM progressiva primária - progressão da doença desde seu início (A), com platôs ocasionais e pequenas melhoras temporárias permitidas (B).



Fonte: Lublin e Reingold (1996).

Figura 2: EM progressiva primária

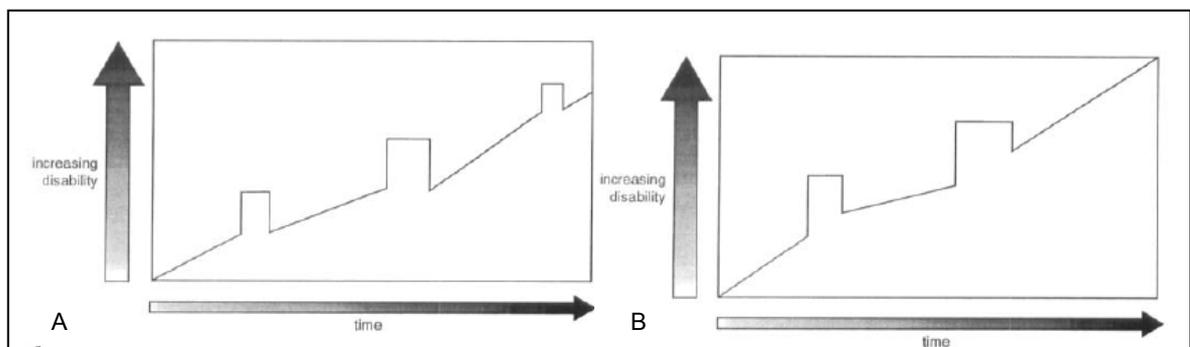
- EM progressiva secundária - doença inicialmente de curso SR, seguida de progressão, sem (A) ou com surtos ocasionais, pequenas remissões e platôs (B).



Fonte: Fonte: Lublin e Reingold (1996).

Figura 3: EM progressiva secundária

- EM progressiva surto - progressão da doença desde o seu início, porem com surtos agudos claramente definidos, com (A) ou sem (B) melhora total.



Fonte: Fonte: Lublin e Reingold (1996).

Figura 4: EM progressiva surto

A maioria, aproximadamente 85% dos pacientes, inicialmente apresenta um curso remitente recorrente. Dentro de 10 anos, mais da metade deles, e após 25 anos aproximadamente 90% dos indivíduos que apresentam EMSR exibem um curso de doença secundariamente progressivo. Aproximadamente 10% experimentam um curso inicial progressivo e menos de 5% progressivo com surtos (WEINSHENKER et al., 1989).

3.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A utilização de critérios torna-se cada vez mais necessário tanto pela ausência de um biomarcador, quanto pela importância de estabelecer o diagnóstico e tratamento precoce, quando as medicações existentes ainda são eficazes, assim como postergar o desenvolvimento da fase progressiva da doença.

Atualmente critérios diagnósticos incluem manifestações clínicas e exames complementares. Em 1983, Poser e colaboradores determinaram as bases para o diagnóstico da EM, baseados na ocorrência de surtos, suportados laboratorialmente por alterações no líquido cefalorraquiano (LCR) e usando alterações na ressonância magnética (RM) como apoio paraclínico, embora ainda sem critérios radiológicos estabelecidos. Em 2001 os critérios anteriormente descritos foram revisados por um painel internacional (MCDONALD et al, 2001), quando foram adicionados os critérios radiológicos (BARKHOF et al, 1997), com a finalidade de dar melhor apoio aos critérios clínicos e desta forma facilitar e antecipar o diagnóstico com surto único (apresentação inicial de síndrome clínica isolada).

Encontram-se descritos abaixo (Quadros 1 e 2) os critérios diagnósticos de Poser e colaboradores (1983), bem como de McDonald e colaboradores (2001):

EM clinicamente definida	Requer 2 surtos com mais de 24h de duração, e com intervalo de mais de um mês entre eles, e evidência clínica de lesão em 2 lugares do SNC. O exame ou o histórico do paciente pode ser utilizado como evidência de um surto; ou as evidências paraclínicas podem ser usados para identificar uma das lesões.
EM definida laboratorialmente apoiada	Análise líquórica mostrando a presença de bandas oligoclonais, além de: 2 surtos e evidência clínica ou paraclínica de uma lesão; 1 surto e evidência clínica de 2 lesões separadas; 1 surto e evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra lesão separada.
EM clinicamente provável	2 surtos e evidência clínica de uma lesão; 1 surto e evidência clínica de 2 lesões separadas; 1 surto e evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra lesão separada.
EM provável laboratorialmente apoiada	É aplicada em pacientes com presença de bandas oligoclonais que não apresentam evidências clínicas ou paraclínicas de lesões.

Fonte: Adaptado de Poser e colaboradores (1983).

Quadro 1: Critérios de Poser e colaboradores (1983)

Apresentação Clínica	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos; evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Nenhum
2 ou mais surtos; evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço demonstrado por ressonância magnética; ou 2 ou mais lesões sugestivas de EM na RM, associadas à LCR sugestivo; ou Novo surto posterior acometendo local diferente.
1 surto, com evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Disseminação no tempo demonstrado por RM; ou Segundo surto.
1 surto, com evidência clínica de 1 lesão (síndrome clínica isolada).	Disseminação no espaço demonstrado por RM; ou 2 ou mais lesões sugestivas de EM na RM, associadas à LCR sugestivo; e Disseminação no tempo demonstrado por ressonância magnética; ou Segundo surto.
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM.	LCR sugestivo; e Disseminação no espaço demonstrado por: 1) 9 ou mais lesões em T2 no encéfalo, ou 2) 2 ou mais lesões na medula, ou 3) 4–8 lesões no encéfalo mais 1 lesão na medula; ou Potencial evocado visual (PEV) alterado, associado a 4–8 lesões no encéfalo mais 1 lesão na medula demonstrada por RM; e Disseminação no tempo demonstrado por RM, ou Um ano de progressão de doença. LCR sugestivo
Se os critérios forem totalmente preenchidos, o diagnóstico será de EM. Se os critérios não forem completamente preenchidos, o diagnóstico será de “EM possível”. Se os critérios forem totalmente explorados e não forem preenchidos, o diagnóstico não será de EM.	

Fonte: Adaptado de McDonald e colaboradores (2001).

Quadro 2: Critérios de Mcdonald e colaboradores (2001)

Novas revisões foram realizadas em 2005 e 2010 com o objetivo de facilitar e antecipar o diagnóstico. No ano de 2005, os critérios de 2001 foram revisados a fim de tornar o reconhecimento da esclerose múltipla mais precoce. Os critérios de distribuição das lesões no espaço foram facilitados pela incorporação de lesões medulares como uma alternativa a ausência de lesões infratentoriais. Os critérios de distribuição das lesões no tempo também tornaram-se menos exigentes, e a ocorrência de nova lesão em T2 em um segundo exame de RM de crânio, feito a qualquer tempo após o primeiro, passou a ser considerada. Mais recentemente, em 2010, com o mesmo objetivo de antecipar o diagnóstico, o reconhecimento da EM definida a partir de primeira apresentação clínica neurológica pode ser baseado na presença de lesões em dois de quatro locais típicos, ou a ocorrência simultânea de

uma lesão em T2 e outra lesão captante de contraste, mesmo que assintomáticas (Quadros 3 e 4):

Apresentação Clínica	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos; evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Nenhum
2 ou mais surtos; evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço demonstrado por: 2 ou mais lesões sugestivas de EM na RM, associadas à Líquor (LCR) sugestivo; ou novo surto acometendo topografia diferente.
1 surto, com evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Disseminação no tempo demonstrado por RM; ou segundo surto.
1 surto, com evidência clínica de 1 lesão (síndrome clínica isolada).	Disseminação no espaço demonstrado por RM ou: 2 ou mais lesões sugestivas de EM na RM, associadas à Líquor sugestivo. E disseminação no tempo demonstrado por: ressonância magnética (RM) ou segundo surto.
Apresentação Clínica	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM.	Um ano de progressão de doença (determinado retrospectiva ou prospectivamente) e dois ou mais dos seguintes: LCR sugestivo; RM cerebral positiva com PEV positivos; RM medular positiva.

Fonte: Adaptado de Polman e colaboradores (2005).

Quadro 3: Critérios de McDonald (2005)

Surtos	Lesões	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais	Evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de um surto anterior.	Nenhum. A evidência clínica é suficiente. Outra evidência é desejável, mas deve ser consistente com EM.
2 ou mais	Evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: - ≥ 1 lesão em T2 em ao menos duas áreas do SNC típicas da EM (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal); ou - Outro surto que comprometa sítio diferente do SNC.
1	Evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: - Lesões assintomáticas vistas com e sem contraste em qualquer momento; ou - 1 lesão nova em T2 e/ou lesões demonstradas com contraste na RM de seguimento, sem importar o momento; ou - Espera-se um segundo surto.

Surtos	Lesões	Dados adicionais para o diagnóstico de EM
1	Evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: - ≥ 1 lesão em T2 em ao menos duas áreas do SNC típicas da EM (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal); ou - Outro surto que comprometa sítio diferente do SNC. E Disseminação no tempo demonstrada por: - Lesões assintomáticas vistas com e sem contraste em qualquer momento; ou - 1 lesão nova em T2 e/ou lesões demonstradas com contraste na RM de seguimento, sem importar o momento; ou - Espera-se um segundo surto.
0 (inicialmente progressiva)	Um ano de progressão da enfermidade (retrospectiva e prospectiva) e ao menos dois dos 3: - Disseminação no espaço no cérebro demonstrada por ≥ 1 lesão em T2 nas áreas periventricular, justacortical ou infratentorial; - Disseminação no espaço na medula espinhal demonstrada por ≥ 2 lesões em T2; ou - LCR positivo.	

Fonte: Adaptado de Polman e colaboradores (2011)

Quadro 4: Critérios de McDonald (2010)

3.6 GENÉTICA

Suscetibilidade a EM é complexa, havendo entretanto evidências suportando o envolvimento de fatores ambientais e genéticos (KANTARCI; WINGERCHUK, 2006).

Nos estudos genéticos foi reconhecido que a susceptibilidade a EM está associada aos antígenos leucocitários humanos (“Human leukocyte antigen - HLA”), relacionados ao complexo principal de histocompatibilidade classe II localizado no cromossoma 6q21.1-21.3 (COMPSTON et al., 1995). Outros genes vêm sendo investigados, e tornaram-se suspeitos com bases na patogênese autoimune da doença, no entanto, somente o HLA foi claramente demonstrado estar relacionado à susceptibilidade genética para a Esclerose múltipla (GIORDANO; D’ALFONSO; MOMIGLIANO-RICHARDI, 2002). Estudos populacionais sobre o HLA e Esclerose múltipla realizados em países europeus, mostraram que a predisposição para a doença foi associada com HLA classe II haplótipo DR2 e seus alelos DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 (COMPSTON et al., 1995).

Estudos colaborativos entre Brasil e Espanha, a respeito da susceptibilidade genética para EM nos pacientes brasileiros, evidenciou uma associação positiva do

grupo Afro brasileiro com o alelo DQB1*0602 (CABALLERO et al., 1999) e do grupo de pacientes brancos com alelo DRB1*1501 (PAPAI-ALVARENGA et al., 2002).

Alves-Leon e colaboradores, em 2007, também demonstraram que o alelo DRB1*1501 confere uma susceptibilidade etnia-dependente para EM em pacientes brancos e ainda que o DQB1*0602 confere susceptibilidade genética, independentemente da etnia.

Em relação a EM progressiva primária, em 2009, Vasconcelos e colaboradores descreveram uma associação entre a mesma e os alelos DR2, DRB11501 e DQB10602. Morbidade mais grave foi encontrada em pacientes DRB11501 positivos.

3.7 PROGRESSÃO E INCAPACIDADE

Estudos de história natural da EM com frequência focam no tempo entre o início da doença até o estabelecimento de certos graus de incapacidade. Além do acúmulo de incapacidade, os pacientes portadores de EMSR vivem sobre o risco de uma mudança crítica no curso de sua doença, o desenvolvimento da progressão secundária. Um curso secundariamente progressivo se desenvolve quando a condição clínica de um paciente começa a se deteriorar continuamente e independentemente de surtos (SCHUMACHER et al, 1965).

Pacientes com esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP) tem um prognóstico desfavorável, e podem esperar uma piora lenta e não remitente de suas capacidades para executar suas atividades. O estabelecimento de progressão secundária é, portanto, outro importante desfecho a ser examinado em estudos de historia natural (KOCH et al, 2010).

Existem diversas escalas para avaliar a incapacidade em pacientes portadores de EM, dentre elas o EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*), que apesar de algumas desvantagens, é amplamente difundida entre os neurologistas que tratam a doença, levando a uma uniformização na linguagem utilizada (ANEXO A).

Ao longo dos anos, vários estudos têm sido realizados visando estabelecer a influência de diversos fatores na taxa de progressão da esclerose múltipla, como

poderemos verificar nos quadros abaixo (5 e 6), subdivididos em internacionais e nacionais:

Quadro 5: Características dos trabalhos internacionais incluídos nesta revisão

Estudo	Tipo de Estudo	Características da amostra	Objetivo e /ou Metodologia - Local	Resultados
Weinshenker e cols. (1989)	Estudo observacional longitudinal ambispectivo de análise de sobrevida.	EM (n = 1099), sendo: EMSR (n = 722) EMPP (n = 377) Follow-up: 1 - 12 anos.	Revisar o desfecho clínico de pacientes com EM de acordo com o EDSS. "The London Multiple Sclerosis Clinic (London Health Sciences Centre, Canada)".	Média de duração de doença - 11.9 ±0.3 anos. Mediana de duração de doença - 10 anos. Média de idade de início - 30.5±0.3 anos. Mediana de idade de início - 29 anos. FS mais acometido no início: sensitivo (45.4%). Após uma década, mais da metade dos pacientes inicialmente RR converteram para SP. Mediana de tempo para conversão para EMSP - 5.8 (±0.28) anos. Mediana de tempo para EDSS 3 - 7.69 (±0.42) anos (SR + PP). Mediana de tempo para EDSS 6 - 14.97 (±0.31) anos (SR + PP). Mediana de tempo para EDSS 8 - 46.39 (±0.14) anos (SR + PP).
Benedikz e cols. (2002)	Estudo longitudinal prospectivo.	EMSR "naive" (n = 372) Período: 1950 a 1999 EMSR (n = 280) EMPP + PS (n = 92) Follow-up: 5 anos mínimo.	Determinar a progressão da incapacidade de acordo com o EDSS. Islândia.	Cooorte total: após 15 anos, 70% tem EDSS menor que 4 e 10% de 7 ou mais e após 30 anos, 50% permanecem com doença benigna e 25% tem severa. Cooorte EMSR: após 15 anos, apenas 20% apresentam EDSS acima de 3.5 e 80% permanecem com doença benigna, e após 30 anos, 69% mantêm curso benigno.
Confavreux, Vukusic e Adeleine (2003)	Estudo observacional ambispectivo de análise de sobrevida.	EM (n = 1844), sendo: EMSR (n = 1562) EMPP (n = 282) Follow-up: Não informado.	Estudo da influencia de possíveis fatores clínicos usando curvas de Kaplan-Meier e modelos de Cox. "Lyon Multiple Sclerosis Cohort - Lyon Clinique de Neurologie - single reference centre for Lyon City and the Rhone - Alpes Region".	Medianas de tempo para EDSS 4, 6 e 7 (coorte total) foram respectivamente: 8.4 (7.8-9.6) anos, 20.1 (18.1-22.5) anos e 29.9 (25.1-34.5) anos. Medianas de tempo para EDSS 4, 6 e 7 (coorte EMSR) foram respectivamente: 11.4 (10.5-12.3) anos, 23.1 (20.1-26.1) anos e 33.1 (29.2-37.0) anos. Medianas de tempo entre o início da doença e estabelecimento de escores de EDSS 4, 6 e 7 (coorte total e coorte EMRR) foram significativamente influenciadas positivamente por sexo (feminino), idade (início mais jovens), sintomas (neurite óptica ou disfunção de tratos longos isolados) e curso de início (EMSR), recuperação do primeiro surto (total), tempo entre primeiro e segundo surtos (mais longo), e numero de surtos (menos) nos primeiros 5 anos de doença. Maior tempo para EDSS 4 = maior tempo para EDSS 6 e 7 (coorte total e coorte EMRR).
Confavreux e Vukusic (2006)	Estudo observacional ambispectivo de análise de sobrevida.	EM (n = 1844), sendo: EMSR (n = 1562) EMPP (n = 282) Follow-up: Não informado.	Idade para EDSS 4, 6, 7. Influencia do curso inicial e outras variáveis clínicas. Curvas de Kaplan-Meier para análises univariadas e modelos de Cox para análises multivariadas. "Lyon Multiple Sclerosis Cohort - Lyon Clinique de Neurologie - single reference centre for Lyon City and the Rhone-Alpes Region".	Mediana da idade para EDSS 4 = 44.8 (95% CI, 43.8-45.9), para EDSS 6 = 55.3 (95% CI, 54.2-56.7) e para EDSS 7 = 62.8 (95% CI, 60.3-65.4). Pacientes EMRR atingiram EDSS 4 e 6 mais velhos que (P < 0.001; P = 0.002). Mulheres atingem os estágios de incapacidade mais velhas que os homens. Quanto mais cedo o início, mais cedo se atinge os estágios de incapacidade.

Estudo	Tipo de Estudo	Características da amostra	Objetivo e/ou Metodologia - Local	Resultados
Chong e cols. (2006)	Estudo multicêntrico transversal.	EM (n = 167), sendo: EM Clássica (n = 95) EMOE (n = 72) EMSR (n = 125) EMPP (n = 42) Follow-up: Não informado.	Documentar o desfecho clínico a longo prazo e os fatores de risco associados em pacientes asiáticos com EM. "22 centres in 7 regions in Asia (Hong Kong, India, Korea, Malaysia, Taiwan, Thailand and Singapore)".	Idade média - 39.8 ± 11.4 anos. Idade média de início - 30.7 ± 11.2 anos. Tempo médio de duração de doença - 9.1 ± 7.8 anos. EDSS médio 3.8 com mediana de 4.0 (0-9.0). Doença progressiva, história de mielite transversa, recuperação incompleta do primeiro surto e PESS alterados influenciariam negativamente o EDSS. EM Clássica ≈ EMOE. Metade dos pacientes atingiram EDSS de 4 em 5 à 9 anos de doença e 15% destes pacientes atingiram EDSS 7 ou mais.
Leray e cols. (2010)	Estudo observacional longitudinal prospectivo de análise de sobrevida.	EM (n = 2054), sendo: EMSR (n = 1609) EMPP (n = 445) Follow-up: 10 - 12 anos.	2 fases de doença: início até EDSS 3 e de EDSS3 até EDSS 6. 5 parâmetros: duração da fase 1, idade no EDSS3, tempo para EDSS 6, duração da fase 2 e idade no EDSS 6. Estudo da influência de possíveis fatores clínicos usando curvas de Kaplan-Meier e modelos de Cox. "Rennes Multiple Sclerosis Clinic, regional referral centre for multiple sclerosis in West France".	38.4% desenvolveram EMSP Mediana de tempo para conversão para EMSP - 16 (14.7 - 17.3) anos. Mediana de idade para conversão para EMSP - 40.4 (39.3 - 41.4) anos. Mediana de tempo para EDSS 3 - 10.0 (9.4 - 10.6) anos. Mediana de tempo para EDSS 6 - 21.7 (20.6-22.9) anos. Progressão da incapacidade durante a fase 2 independente da duração da fase 1. Duração da fase 2 foi idêntica em toda a população, independente da duração da fase 1. Na EMSR: sexo, idade de início, déficit residual após 1º surto e surtos durante os 2 primeiros anos são fatores preditivos de progressão durante a fase 1 Progressão segue dois estágios: dependente e independente de inflamação focal.
Koch e cols. (2010)	Estudo observacional longitudinal prospectivo de análise de sobrevida.	EMSR "naive" (n = 5169) Menor tempo de follow-up: 7 anos.	Investigação da influência do sexo e idade e sintomas de início no tempo e idade para conversão para EMSP. "British Columbia MS (BCMS) database, a longitudinal database linking the four MS clinics in British Columbia, Canadá".	35% desenvolveram EMSP. Mediana de tempo para conversão para EMSP - 21.4 (20.6 - 22.2) anos. Mediana de idade para conversão para EMSP - 53.7 (53.1 - 54.3) anos. Associação entre sexo masculino e sintomas motores no início da doença com menor tempo e idade para conversão para EMSP. Menor idade no início da doença associado com maior tempo e menor idade para conversão para EMSP.
Scalfari e cols. (2010)	Estudo observacional longitudinal retrospectivo de análise de sobrevida.	EMSR "naive" (n = 806) Período: 1972 a 2000 Menor tempo de follow-up: 16 anos.	Relação entre incapacidade e: número e tipo de sistemas neurológicos acometidos no início da doença, número de surtos no 1º e 2º anos e combinados, tempo entre 1º e 2º surtos, tempo entre o início da doença e EDSS 3, número de surtos entre o 3º ano até o início da fase progressiva, número total de surtos até o início da fase progressiva. "The London Multiple Sclerosis Clinic (London Health Sciences Centre, Canada)".	66% desenvolveram EMSP (homens: 74.6%; mulheres: 62.5%) 81.5% alcançaram EDSS 3, 67.4% EDSS 6, 48.4% EDSS 8 e 16.4% EDSS 10; com mediana de tempo de sobrevida estimada em 10, 18, 28 e 63 anos respectivamente. Mediana de tempo para conversão para EMSP - 15 anos. Mediana de tempo para EDSS 3 - 8 anos. Mediana de idade para conversão para EMSP - 39 anos. Mediana de idade para conversão para EMSP - 40.2 anos. Menos surtos nos primeiros 2 anos = maior tempo para conversão para EMSP. Menos surtos entre 3º ano e início da fase progressiva = maior tempo para conversão para EMSP Menor intervalo entre os 2 primeiros surtos = menor tempo para conversão para EMSP.
NR: número da referência; EM: esclerose múltipla; SR: surto-remissão; SP: secundariamente progressiva; PP: progressiva primária; PESS: potencial evocado somato-sensitivo.				

Quadro 6: Características dos trabalhos nacionais incluídos nesta revisão

Estudo	Tipo de Estudo	Características da amostra	Objetivo e/ou Metodologia - Local	Resultados
Tilbery e cols. (1995)	Estudo de coorte transversal retrospectivo.	EM (n = 214), sendo: EMSR (n = 175) EMPP (n = 39) Follow-up: -	Descrever as características clínicas e epidemiológicas da EM. EM definida por Poser e col., 1983. Clínica privada e prontuários da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.	Coorte EMSR: 1:2,8 homens/mulheres. Média de idade de início: 28 anos. Branco (94%) e negro (5%) FS mais frequentes no início (EMSR + EMPP): piramidal (47%) e tronco cerebral/cerebelo(32%).
Oliveira e cols. (1999)	Estudo de coorte transversal retrospectivo.	EM (n = 50), sendo: EMSR (n = 30) EMSP (n = 5) EMPP (n = 15) Follow-up: -	Analisamos os casos de EM, considerando raça, sexo, idade, procedência, forma clínica, EDSS, sinais iniciais e evolutivos. Critérios de Poser e col., 1983. UNIFESP - EPM - São Paulo.	Coorte total: Mulher 2:1 Homem. Média de idade de início: 32.5 anos (± 9.6). Tempo médio de doença: 6 anos; mediana: 4 anos (0.4-29) 64% brancos, 34% mulatos ou negros e 2% amarelos. 8% de formas benignas. Valor médio de EDSS final de 4.2 (± 2.6).
Moreira e cols. (2000)	Estudo de coorte retrospectivo.	EM (n = 302), sendo: EMSR (n = 220) EMSP (n = 41) EMPP (n = 41) Follow-up: Não informado.	Avaliar características epidemiológicas, formas de apresentação, manifestações clínicas, evolução e o grau de incapacitação física da EM. Critérios de Poser e col., 1983. Clínica privada e prontuários da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.	Coorte total: Média de idade: 37.7 anos. Mulher 3.1:1 Homem. Branco (94%), negro (5%) e amarelo (1%). Sintomas iniciais mais comuns: sensitivos (31.7%) e ópticos (26.8%). 19.8% de formas benignas. Média do EDSS inicial (EMSR): 2.7. Média do EDSS final (EMSR): 3.2. Média de idade de início (EMSR): 28.6 anos.
Arruda e cols. (2001)	Estudo de coorte transversal retrospectivo.	EM (n = 200), sendo: EMSR (n = 182) EMSP (n = 2) EMPP (n = 16) Follow-up: -	Descrever as características clínicas e epidemiológicas da EM. Critérios de Poser e col., 1983. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.	Coorte total: Mulher 1.8:1 Homem. Média de idade de início: 32 (0 \pm 9.9) anos (mediana: 32). 98.5% brancos, 1.5% afro-brasileiros. 7% de formas benignas. Formas mais comuns de apresentação inicial: síndrome de tronco cerebral/cerebelar (63%) e achados sensoriais (53%). EDSS final < 3.5: 61%. EDSS final entre 3.5 e 5.5: 22.5%. EDSS final \geq 6.0: 16.5%. Não há correlação entre número de surtos ou duração de doença com EDSS.
Papais-Alvarenga e cols. (2002)	Estudo multicêntrico transversal bidirecional de prevalência	EM (n=577), sendo: EMSR (n = 517) EMPP (n = 60)	Descrever as apresentações clínicas e evolutivas das doenças desmielinizantes primárias, particularmente a EM. EM definida ou clinicamente provável por Poser e col., 1983. Projeto Atlântico Sul.	77.8% de mulheres e 22.2% de homens. 70.3% de brancos, 22.1% de mulatos e 7.5% de afro-brasileiros. Média de idade de início: 29.7 (0 \pm 10.36) anos (EMSR + EMPP). Média de tempo de doença: 7.5 anos (EMSR). FS mais acometido no início: piramidal (61.4%) (EMSR). 64% com EDSS entre 0 e 3.5. 21.3% com EDSS maior que 6. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre brancos e afro-brasileiros no que diz respeito a curso clínico e gravidade. Correlação entre maior número de surtos e pior EDSS.

Estudo	Tipo de Estudo	Características da amostra	Objetivo e/ou Metodologia - Local	Resultados
Ferreira e cols. (2004)	Estudo de incidência, descritivo, prospectivo, longitudinal.	EM (n = 118), sendo: EMSR (n = 83) EMSP (n = 28) EMPP (n = 7) 80.5% em tratamento Follow-up: 1-15 anos.	Descrever a epidemiologia da EM em centro de referência. Critérios de Poser e col., 1983. Hospital da Restauração em Pernambuco.	Mulher 4.1:1 Homem. Negros: 0.9%; Brancos: 5.9%; Pardos: 93.2%. 10.8% de formas benignas. Média de idade de início (EMSR): 33.2 (±11.5) anos. Média de idade de início (EMSP): 30.3 (±11.6) anos. Variação do EDSS (EMSR): 0 - 6.5 (tendência < 3.5) Variação do EDSS (EMSP): 2 - 9 (tendência > 5.0) Não há correlação entre EDSS, tempo de doença e número de surtos.
Fragoso e cols. (2005)	Estudo de coorte transversal.	EM (n = 81), sendo: EMSR (n = 67) 83.9% em tratamento. Follow-up: -	Registrar os pacientes portadores de EM residentes na região do litoral paulista através de entrevistas individuais. EM definida por Poser e col., 1983.	Cooorte total: Mulheres (76.5%); Homens (23.5%). Negros (2.4%). Mulatos (2.4%). Orientais (1.2%), Caucasianos (94%). Média de idade: 43 anos (14-74). EDSS = 5 em 76.5% dos casos Em média o diagnóstico se deu há 9 anos. Em média a idade de início foi 32 anos.
Cardoso e cols. (2006)	Estudo de coorte transversal.	EM (n = 121), sendo: EMSR (n = 112) EMSP (n = 2) EMPP (n = 7) 93.3% em tratamento Follow-up: -	Descrever as características clínicas e epidemiológicas da EM no Estado da Bahia, nordeste brasileiro. Variáveis descritas por medidas de frequência, dispersão e tendência central. Pacientes consecutivos. EM por McDonald e col., 2001. Núcleo de Apoio ao Pacientes com Esclerose Múltipla da Bahia.	Cooorte total: Mulher 4:1 Homem. Média de idade de início: 31.1 ± 11.02 anos. Locais de início mais frequentes (34.4%): nervo óptico e medula. Mulatos: 64%. Brancos: 27%. Negros: 9%. Negros tinham pior EDSS. EDSS médio: 3.21±2.27. Doença leve: 68.4%.
Alves-Leon e cols. (2008)	Estudo bidirecional longitudinal.	EM (n = 122), sendo: EMSR (n = 106) EMPP (n = 16) Follow-up: Não informado.	EDSS avaliado em dois pontos (admissão e dez/2006). Estudar as características clínico-evolutivas de pacientes com EM. EM definida por Poser e col., 1983 e por McDonald e col., 2001. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) - UFRJ.	19.8% desenvolveram EMSP. 13.9% de formas benignas (EMSR + EMPP). Tempo médio para atingir EDSS 3 - 80.3 meses (EMSR). Tempo médio para atingir EDSS 3 - 96 meses (EMSP). Tempo médio para atingir EDSS 6 - 109 meses (EMSR). Tempo médio para atingir EDSS 6 - 111 meses (EMSP). Não há correlação entre numero de surtos e EDSS.
Finkelsztejn e cols. (2009)	Estudo de coorte transversal retrospectivo.	EM (n = 67), sendo: EMSR (n = 55) EMSP (n = 7) EMPP (n = 5) 37 em tratamento. Follow-up: -	Coletar e avaliar dados demográficos e clínicos de pacientes do Rio Grande do Sul. EM por McDonald e col., 2005. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Rio Grande do Sul.	Cooorte total: Mulher 2:1 Homem. Média de idade de início: 32 anos (±9.3). Média de idade: 43.5 anos (±11.2). Tempo médio de doença: 11.5 anos (± 6.7). EDSS médio: 4.1 (± 2.4).

Estudo	Tipo de Estudo	Características da amostra	Objetivo e/ou Metodologia - Local	Resultados
Werneck e cols. (2010)	Estudo aberto, não controlado, não randomizado e retrospectivo.	EM (n = 155) tratados, sendo: 62 somente com corticosteróides e 93 com imunossuppressores ou imunomoduladores. Follow-up: 115.39±88.08 meses	Estudar a incapacidade associada à EM em longo prazo e analisar os benefícios dos diferentes tipos de tratamento na progressão usando o EDSS e MSSS. Critérios diagnósticos não informados. Hospital de Clínicas da UFPR.	<p>Coorde total: Mulheres (76%): Homens (24%). Mediana EDSS no início do tratamento: 2.00 (0-5.5). Média EDSS no início do tratamento: 1.89 (±1.52) Mediana EDSS no final do tratamento: 2.50 (0-9) Média EDSS no final do tratamento: 3.06 (±2.18) Mediana MSSS no início do tratamento: 3.34 (0.25-9.50). Média MSSS no início do tratamento: 3.94 (±2.91) Mediana MSSS no final do tratamento: 3.90 (0.05-9.88). Média MSSS no final do tratamento: 4.02 (±2.78). Não foi encontrada diferença estatística no MSSS entre o início e fim do tratamento no grupo total ou nos subgrupos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a variação inicial e final do EDSS e MSSS entre os diversos subgrupos de tratamento.</p>
<p>NR: número da referência; EM: esclerose múltipla; SR: surto-remissão; SP: secundariamente progressiva; PP: progressiva surto; EDSS: Expanded Disability Status Scale; "naive": não tratados; TIM: Terapia imunomoduladora; OE: óptico-espinal; PESS: potencial evocado somato-sensitivo; MSSS: Multiple Sclerosis Severity Score.</p>				

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo é do tipo observacional analítico longitudinal retrospectivo, que analisa dados demográficos, clínicos e evolutivos de pacientes com forma surto remissão da esclerose múltipla com duração de doença igual ou superior a 10 anos.

O projeto do estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e após sua aprovação (ANEXO B), o autor revisou prontuários médicos e fichas eletrônicas do Sistema de Avaliação de Protocolos de Pacientes com Esclerose Múltipla (SIAPEM) de pacientes atendidos entre 1995 e 2010 no ambulatório do Hospital da Lagoa, centro de referencia de doenças desmielinizantes.

4.2 PACIENTES

Os pacientes com forma inicialmente remitente-recorrente (de esclerose múltipla com 10 anos ou mais de evolução foram selecionados.

Foi também solicitado aos neurologistas que prestam atendimento no referido ambulatório, que direcionassem ao autor os prontuários de seus pacientes com as características acima descritas.

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Dentre 566 pacientes cadastrados como EM (MCDONALD et al., 2001), forma inicialmente remitente-recorrente (LUBLIN; REINGOLD, 1996) no período de 1995 a 2010, foram incluídos 126 pacientes com tempo total de doença de dez anos ou mais, e que mantiveram-se em acompanhamento por seus médicos assistentes no período de evolução estipulado acima. Foram excluídos os pacientes cujos dados clínicos encontravam-se incompletos e não foi possível realizar posterior complementação.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Coleta de dados

Foram analisados no período de abril a dezembro de 2010, prontuários médicos selecionados e fichas do banco de dados. No caso de dúvidas sobre as informações contidas nos prontuários, os pacientes foram contatados via telefone para complementação das informações por este meio ou por nova avaliação.

Um protocolo foi elaborado (APÊNDICE A) para coletar informações demográficas, clínicas e evolutivas a serem analisadas. As seguintes informações foram coletadas:

1. Etnia: os pacientes foram classificados como afro descendentes quando sabidamente possuíam ascendentes negros até três gerações anteriores;
2. Sexo: masculino e feminino;
3. Idade do paciente no início da doença: calculada em anos de acordo com a data de nascimento e ano em que os primeiros sintomas relacionados à doença surgiram;
4. Ano de início da doença;
5. Tempo total de doença, quantificado em anos desde a data (ano) dos primeiros sintomas até a data da última avaliação;
6. Tempo total de doença no diagnóstico;
7. Tempo total de doença para início de tratamento e tipo/tempo de tratamento;
8. Número e tipo de sistemas funcionais comprometidos no início da doença;
9. Período de tempo para alcançar os estágios 2; 3; 6; 7,5 e 8 da “Expanded Disability Status Scale”. Esses valores foram escolhidos por marcarem respectivamente o início da incapacidade leve (EDSS 2) e moderada (EDSS 3), a assistência unilateral constante ou intermitente para deambular (EDSS 6), maior parte do tempo restrito a cadeira de rodas, mas consegue dar alguns passos (EDSS 7,5) e restrição ao leito durante a maior parte do dia (EDSS 8);
10. EDSS com 5 e 10 anos de evolução da doença e no último follow-up;
11. Número de surtos no primeiro ano e até cinco anos de doença.

4.3.2 Medidas de avaliação

Como início clínico foi considerado o ano do primeiro surto. O término do período de observação foi a última avaliação registrada até o ano de 2010.

Surto foi considerado como ocorrência de sintomas neurológicos agudos ou piora de sintomas pré-existentes com duração superior a 24 horas (POSER, 1983; LUBLIN; REINGOLD, 1996).

Escores de incapacidade foram mensurados pela escala de EDSS de Kurtzke (1983).

A doença foi definida como benigna, quando os pacientes mantiveram EDSS de três ou menos mesmo após dez anos de evolução, enquanto que como maligna se os mesmos atingiram EDSS de seis ou mais nos primeiros cinco anos de enfermidade.

A progressão foi definida como aumento de EDSS que se manteve por seis meses ou mais, sem melhora ou com piora progressiva a cada avaliação.

As manifestações clínicas iniciais foram categorizadas em piramidais, cerebelares, sensitivas, visuais, de tronco cerebral, esfinterianos e mentais.

Os desfechos da incapacidade foram considerados EDSS 2 (presença de 1 FS grau 2 e outros zero ou um); EDSS 3 (presença de 1 FS grau 3 e outros zero ou um); EDSS 6 (uso de apoio unilateral); EDSS 7,5 (restrição a cadeira de rodas na maior parte do tempo, mas consegue dar alguns passos) e EDSS 8 (restrição ao leito mas com uso efetivo dos membros superiores). Quando o score de incapacidade não foi registrado, a escala de EDSS foi aplicada baseada nas descrições do exame neurológico registrados na data da visita.

Tratamento foi considerado como uso de droga imunomoduladora (interferon beta e acetato de glatiramer) e/ou imunossupressora (azatioprina, metrotexate, ciclofosfamida e mitoxantrona) em qualquer momento.

Foram investigadas as relações entre a progressão e a instalação da incapacidade permanente com as seguintes variáveis:

1. Média de idade no início da doença;
2. Número e tipo de manifestações neurológicas iniciais de acordo com os "FS" de Kurtzke;
3. Número de surtos no primeiro ano e até 5º ano de doença;

4. Intervalo de tempo entre os dois primeiros surtos classificado como curto (até três anos) ou longo (igual a quatro ou mais anos);
5. Uso e tempo de uso de droga imunomoduladora e/ou imunossupressora;
6. Intervalo de tempo entre o início da doença até EDSS 2; 3; 6; 7,5 e 8.

Os pacientes foram agrupados para comparações em:

- Afro-descendente e não afro-descendente;
- Tratados e não tratados com drogas imunomoduladoras ou imunossupressoras;
- Número de manifestações iniciais (até duas e acima de duas);
- Número de surtos no primeiro ano de doença (um, igual ou mais que dois); número de surtos nos 5 primeiros anos de doença (até 2 ou igual ou mais que três); intervalo entre o primeiro e segundo surtos (curto: até 1 ano, longo: 2 anos ou mais).

4.3.3 Análise estatística

O programa estatístico utilizado foi o pacote estatístico para as ciências sociais (“Statistical Package for the Social Sciences - SPSS”) versão 14.0 para Windows. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado para comparação entre médias e variáveis categóricas, e o teste do Qui-quadrado de Fisher para cálculo de risco relativo e razão de chances quando associadas variáveis categóricas.

Os resultados foram considerados como tendo significância estatística quando o valor de p foi igual ou menor que 0,05.

5 RESULTADOS

- Dados demográficos: sexo, grupo étnico e idade no início da doença

Na tabela 1 estão descritos os dados demográficos relacionados ao número total de pacientes avaliados, bem como a distribuição por grupos étnicos. O número de brancos foi maior. A frequência do sexo feminino foi maior tanto no grupo geral quanto nos subgrupos. Quanto à idade dos pacientes no início da doença no grupo geral, o menor valor foi: 10 anos e o maior: 52 anos. Pode-se verificar uma tendência a mulheres e brancos iniciarem a doença mais jovens, porém não houve diferença estatística significativa.

Tabela 1: Dados demográficos dos 126 pacientes e dos subgrupos Afro e Brancos

Variáveis	Geral (%)	Afro (%)	Brancos (%)
N ^o pacientes	126	24 (19%)	102 (81%)
Homens	26 (20,6%)	4 (16,7%)	22 (21,6%)
Mulheres	100 (79,4%)	20 (83,3%)	80 (78,4%)
Razão mulher: homem	3,8 : 1	5 : 1	3,6 : 1
Razão brancos: afro-descendentes	4,25 : 1	NA	NA
Média da idade no início e desvio padrão (em anos)	29,86 ± 9,25	31,83 ± 7,86	29,39 ± 9,52
Mediana da idade no início (em anos)	29	32,5	29

- Características clínicas e evolutivas: duração total da doença, manifestações clínicas iniciais (número e tipo de FS afetados)

As características clínicas do total de 126 pacientes, de cada sexo e grupo étnico estão expostas na tabela 2. A duração mínima e máxima da doença até a data de inclusão no trabalho foi de 10 e 46 anos respectivamente. O número de sistemas funcionais afetados no início da doença variou de um a quatro. Comparando as médias em cada grupo estudado, não houve diferença estatisticamente significativa, exceto para sexo ($p=0,022$). As frequências dos diferentes tipos de sistema funcionais comprometidos no início da doença estão no gráfico 1. O FS mais afetado foi o sensitivo (42,9%), seguido do piramidal (38,9%) e tronco cerebral (23,8%). Apenas um paciente apresentou distúrbio mental como manifestação inicial.

Tabela 2: Características clínicas e evolutivas dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Brancos	Afros
Nº de pacientes	126	100	26	102	24
Duração da doença (em anos - Média ± DP)	19,32 ± 8,48	20,20 ± 8,91	15,92 ± 5,43*	19,84 ± 8,60	17,08 ± 7,78
Mediana	17,0	18,0	14,0	18,0	14,5
Nº de FS afetados no início (Média ± DP)	1,40 ± 0,62	1,36 ± 0,58	1,54 ± 0,76	1,41 ± 0,65	1,33 ± 0,56
Mediana	1	1	1	1	1

*p=0,022

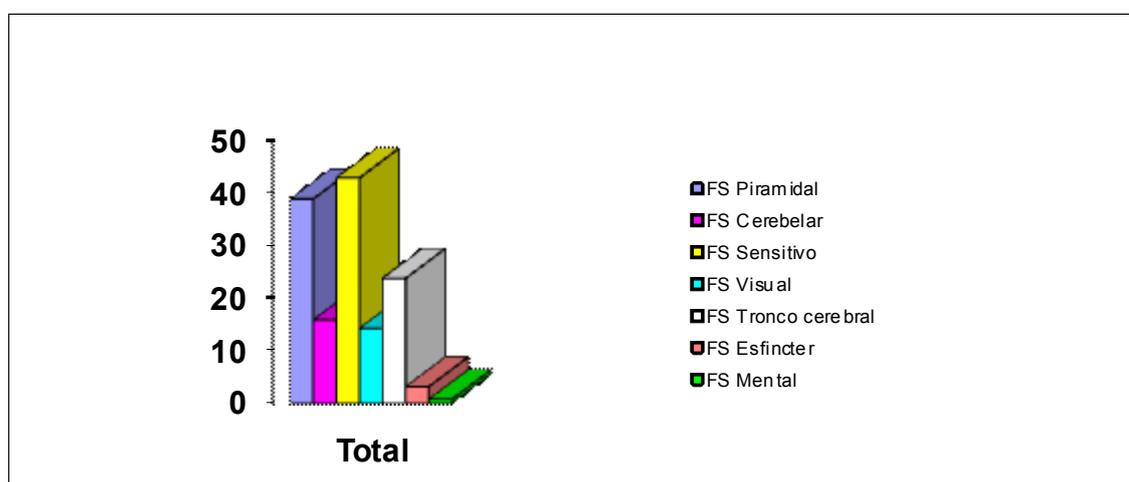


Gráfico 1: Frequência dos sistemas funcionais comprometidos no início da doença

- Características clínicas e evolutivas: tipo de intervalo entre primeiro e segundo surtos (até 2 anos curto, 3 anos ou mais longo) e recuperação do primeiro surto (total, parcial ou não recuperou)

Na tabela 3 estão expostas as características clínicas e evolutivas do total de 126 pacientes, de cada sexo e grupo étnico. O intervalo de tempo curto predominou entre o primeiro e segundo surtos no grupo total de pacientes e nos subgrupos, sendo uma diferença mais acentuada nos homens e afro-descendentes. A recuperação do primeiro surto foi semelhante entre os grupos estudados.

Tabela 3: Características clínicas iniciais dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Branços	Afros
Nº de pacientes	126	100	26	102	24
Tipo de intervalo entre 1º e 2º surtos					
Curto (%)	75 (59,5)	56 (56,0)	19 (73,1)	60 (58,8)	15 (62,5)
Longo (%)	51 (40,5)	44 (44,0)	7 (26,9)	42 (41,2)	9 (37,5)
Recuperação do 1º surto					
Total (%)	103 (81,7)	83 (83,0)	20 (76,9)	86 (84,3)	17 (70,8)
Parcial (%)	20 (15,9)	14 (14,0)	6 (23,1)	14 (13,7)	6 (25,0)
Não Recuperou (%)	3 (2,4)	3 (3,0)	0	2 (2)	1 (4,2)

- Características clínicas e evolutivas: número de surtos no 1º ano (até 1; 2 ou mais), número de surtos nos 5 primeiros anos (até 2; 3 ou mais) e uso ou não de medicação

Mostramos na tabela 4 as características clínicas e evolutivas do total de 126 pacientes, de cada sexo e grupo étnico. A porcentagem do número de surtos no primeiro e também nos cinco primeiros anos foi semelhante nos subgrupos estudados, assim como a porcentagem de pacientes tratados.

Tabela 4: Características clínicas iniciais, evolutivas e tratamento dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Branços	Afros
Nº de pacientes	126	100	26	102	24
Número de surtos no 1º ano					
Até 1 (%)	101 (80,2)	81 (81,0)	20 (76,9)	83 (81,4)	18 (75,0)
2 ou mais (%)	25 (19,8)	19 (19,0)	6 (23,1)	19 (18,6)	6 (25,0)
Número de surtos nos 5 anos					
Até 2 (%)	59 (46,8)	49 (49,0)	10 (38,5)	50 (49,0)	9 (37,5)
3 ou mais (%)	67 (53,2)	51 (51,0)	16 (61,5)	52 (51,0)	15 (62,5)
Tratamento					
Sim (%)	82 (65,1)	63 (63,0)	19 (73,1)	65 (63,7)	17 (70,8)

- Características clínicas e evolutivas: tempo em anos para o diagnóstico e tempo em ano para início do tratamento

Na tabela 5 estão as médias com desvio padrão e medianas do tempo em anos para o diagnóstico e início do tratamento do total de 126 pacientes, de cada sexo e grupo étnico. O tempo para o diagnóstico variou entre 0,1 e 29 anos, enquanto o tempo para início do tratamento entre 1 e 38 anos. O tempo foi semelhante entre os subgrupos estudados.

Tabela 5: Características do diagnóstico e tratamento dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Branco	Afros
Nº de pacientes	126	100	26	102	24
Tempo p/ diagnóstico (em anos)					
Média e desvio padrão	5,67 ± 6,23	5,82 ± 6,10	5,09 ± 6,77	5,85 ± 6,33	4,95 ± 5,83
Mediana	3	3	2,5	3	3
Tempo p/ início do tratamento (em anos)					
Média e desvio padrão	11,73 ± 7,88	12,51 ± 8,33	9,37 ± 5,90	11,90 ± 7,80	11,10 ± 8,42
Mediana	10	11	8	10	8

- Características clínicas e evolutivas: tratamento

Mais que 60% dos pacientes receberam tratamento imunomodulador (62%) ou imunossupressor (6%). No grupo geral, a média de tempo para iniciar medicação foi maior que dez anos, com variação de um ano a 38 anos, sem diferença quanto ao gênero e etnia. As mulheres demoraram mais que os homens para usar droga imunomoduladora ou imunossupressora, porém sem diferença significativa. Brancos e Afro-descendentes foram medicados com prazos de tempo similares, cerca de 11,0 anos após os primeiros sintomas.

Entre os pacientes que alcançaram a fase progressiva secundária da EM, não houve diferença significativa entre a média de tempo de 12,0 anos para alcançar a progressão nos indivíduos tratados (32/51) em algum momento de sua doença comparada a média 15,5 anos naqueles que não receberam qualquer tratamento (19/51). Quando estratificado por tipo de tratamento, as médias foram bem próximas

(12 anos para imunomodulador e 12,8 anos para imunossupressor). Na análise do tempo para os marcos da incapacidade também não houve diferença entre tratados e não tratados.

- Características clínicas e evolutivas: atingir ou não progressão secundária e evolução benigna ou maligna

Demonstramos na tabela 6 o número e porcentagem de pacientes que atingiram a progressão secundária no grupo total e nos subgrupos por sexo e etnia, bem como aqueles de evolução benigna ou maligna. Há uma tendência dos pacientes afro-descendentes apresentarem uma evolução mais severa que os pacientes brancos.

Tabela 6: Características evolutivas dos 126 pacientes e de acordo com sexo e grupo étnico

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Branco	Afros
Nº de pacientes	126	100	26	102	24
Atingiram progressão secundária					
Sim (%)	51 (40,5)	40 (40,0)	11 (42,3)	38 (37,3)	13 (54,2)
Não (%)	75 (59,5)	60 (60,0)	15 (57,7)	64 (62,7)	11 (45,8)
Evolução					
“Benigna” (%)	103 (81,7)	82 (82,0)	21 (80,8)	89 (87,3)	14 (58,3)
“Maligna” (%)	5 (4,0)	4 (4,0)	1 (3,8)	2 (2,0)	3 (12,5)

- Características evolutivas: tempo (em anos) para alcançar edss 2, 3, 6, 7.5 e 8, e progressão

Nas tabelas 7, 8, 9 e 10 estão às médias com desvio padrão, medianas e variação para alcançar os estágios 2; 3; 6; 7,5 e 8 do EDSS e progressão para o grupo geral. Os pacientes deste grupo foram ainda divididos por sexo, etnia, idade de início da doença (menos que 30 anos; 30 anos ou mais), número de FS alterados no início da doença (1 FS; 2 FS ou mais), intervalo entre primeiro e segundo surtos (até 2 anos; 3 anos ou mais), número de surtos no primeiro ano (1 surto; 2 ou mais

surtos) e número de surtos nos primeiros 5 anos de doença (até 2 surtos; 3 surtos ou mais).

a) Em relação à tabela 7, podemos verificar que os homens atingiram EDSS 2 em menor tempo se comparados com as mulheres ($p=0,04$). Os pacientes afro-descendentes alcançaram EDSS 2 mais rapidamente comparados aos brancos ($p=0,02$). Além disso, há uma tendência de os afro-descendentes atingirem EDSS 3 também mais rapidamente ($p=0,06$).

Tabela 7: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com gênero e etnia

Variáveis	Geral	Feminino	Masculino	Branco	Afros
Tempo p/ EDSS 2					
Média e desvio padrão	11,3 ± 9,4	12,3 ± 9,7	7,6 ± 6,5*	12,2 ± 9,4	8,1 ± 8,7**
Mediana e variação	10,0 (0,1-46)	10,0 (0,1-46)	5,0 (1-26)	10,0 (0,5-46)	5,0 (0,10-30)
Tempo p/ EDSS 3					
Média e desvio padrão	11,3 ± 7,7	11,7 ± 7,7	9,7 ± 7,8	12,2 ± 8,1	8,2 ± 5,5***
Mediana e variação	11,0 (0,1-39)	11,0 (0,1-39)	9,0 (2-27)	11,0 (0,5-39)	9,0 (0,1-22)
Tempo p/ EDSS 6					
Média e desvio padrão	12,9 ± 6,8	13,1 ± 7,0	12,0 ± 6,3	13,8 ± 6,5	10,8 ± 7,3
Mediana e variação	12,0 (0-28)	13,0 (0-28)	11,0 (5-27)	14,0 (3-28)	11,0 (0-25)
Tempo p/ EDSS 7.5					
Média e desvio padrão	18,1 ± 8,8	19,1 ± 9,1	15,5 ± 8,6	19,6 ± 9,0	12,3 ± 6,0
Mediana e variação	17,0 (6-34)	18,0 (6-34)	13 (8-28)	18,0 (8-34)	13,0 (6-18)
Tempo p/ EDSS 8					
Média e desvio padrão	17,0 ± 7,0	18,5 ± 7,8	14,0 ± 5,6	19,0 ± 7,0	13,0 ± 7,0
Mediana e variação	17,5 (8-25)	20,5 (8-25)	14,0 (10-18)	20,5 (10-25)	13,0 (8-18)
Tempo p/ Progressão					
Média e desvio padrão	13,4 ± 7,7	13,8 ± 8,2	11,9 ± 5,6	14,4 ± 8,0	10,4 ± 6,0
Mediana e variação	11,0 (1-39)	11 (1-39)	10,0 (7-25)	11,0 (5-39)	10,0 (1-22)

* $p=0,043$; ** $p=0,02$; *** $p=0,06$

b) Na tabela 8 evidenciamos que aqueles pacientes que iniciaram a doença com 30 anos ou mais alcançaram mais rapidamente os estágios de incapacidade do EDSS 2, 6 e 7.5, bem como progressão ($p=0,002$; $p=0,006$; $p=0,006$, $p=0,01$; respectivamente).

Tabela 8: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com grupo de idade e FS alterados no início da doença

Variáveis	Idade no Início		N° de FS alterados no Início	
	< 30 anos	≥ 30 anos	1 FS	≥ 2 FS
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	14,2 ± 10,3	8,1 ± 7,0*	12,5 ± 10,0	9,1 ± 7,9
Mediana e variação	10,0 (1-46)	5,0 (0,1-30)	10 (0,1-46)	7,0 (0,5-31)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	13,5 ± 8,9	9,2 ± 5,9	11,6 ± 8,2	10,9 ± 6,9
Mediana e variação	11,0 (1-39)	9,0 (0,1-24)	10,0 (0,1-39)	11,0 (0,5-26)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	15,6 ± 6,7	10,3 ± 6,0**	13,2 ± 8,3	12,5 ± 4,0
Mediana e variação	14,0 (3-28)	10,0 (0-25)	13,0(0-28)	12,0 (7-22)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	24,6 ± 7,2	11,6 ± 4,1***	18,2 ± 9,0	17,8 ± 9,3
Mediana e variação	23,0 (16-34)	13,0 (6-18)	18,0 (6-34)	16,0 (8-33)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	22,0 ± 4,3	12,0 ± 5,3	17,0 ± 8,5	17,0 ± 7,0
Mediana e variação	24 (17-25)	10,0 (8-18)	18,0 (8-25)	17 (10-24)
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	16,3 ± 8,5	10,5 ± 5,5****	13,4 ± 8,3	13,3 ± 6,8
Mediana e variação	14,0 (7-39)	10,0 (1-24)	12,0 (1-39)	10,5 (5-30)

*p=0,002; **p=0,006; ***p=0,006; ****p=0,01

c) Verificamos na tabela 9 que aqueles pacientes com intervalo entre primeiro e segundo surtos de até 2 anos atingiram EDSS 2 e 3, bem como progressão em um espaço de tempo mais curto (p=0,009; p=0,005;p=0,001, respectivamente). Já os pacientes que apresentaram apenas um surto no primeiro ano de doença levaram mais tempo para alcançar EDSS 2 e 3, e também progressão (p=0,02; p=0,036;p=0,049, respectivamente).

Tabela 9: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com intervalo de tempo entre 1º e 2º surtos e número de surtos no 1º ano

Variáveis	Intervalo de tempo entre 1º e 2º surtos		Nº de surtos no 1º ano	
	até 2 anos	≥ 3 anos	1 surto	≥ 2 surtos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	9,3 ± 8,1*	14,3 ± 10,4	12,3 ± 9,8	7,2 ± 6,0****
Mediana e variação	8,0 (0,5-44)	11,0 (0,1-46)	10,0 (0,1-46)	6,0 (0,5-20)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	8,9 ± 5,7*	14,8 ± 9,0	12,3 ± 7,9	7,1 ± 5,1*****
Mediana e variação	9,0 (0,5-25)	12,0 (0-39)	11,0 (0-39)	9,0 (0,5-13)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	12,1 ± 6,5	14,2 ± 7,3	13,6 ± 6,5	10,5 ± 7,5
Mediana e variação	11,0 (1-28)	14 (0-27)	14,0 (0-27)	10,0 (1-28)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	17,8 ± 10,9	18,6 ± 3,3	18,9 ± 7,4	16,0 ± 12,7
Mediana e variação	13,0 (6-34)	18,0 (14-23)	18,0 (9-33)	12,0 (6-34)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	13,2 ± 5,0	24,5 ± 0,7	22,3 ± 3,8	11,7 ± 4,7
Mediana e variação	13,5 (8-18)	24,5 (24-25)	24,0 (18-25)	10,0 (8-17)
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	11,0 ± 6,4*	17,6 ± 8,1	14,4 ± 7,4	10,4 ± 7,8*****
Mediana e variação	10,0 (1-33)	17,5 (5-39)	12,0 (5-39)	9,0 (1-33)

*p=0,009 ; **p=0,005 ; ***p=0,001; ****p=0,02; *****p=0,036; *****p=0,049

d) Na tabela 10 demonstramos que os pacientes que apresentaram 3 surtos ou mais nos primeiros 5 anos de doença atingiram EDSS 2, 3 e 6, além de progressão, em um período de tempo menor se comparados com aqueles com menos de 3 surtos (p<0,001; p=0,001;p=0,02; p<0,001, respectivamente).

Tabela 10: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com número de surtos nos primeiros 5 anos

Variáveis	Nº de surtos até 5 anos	
	até 2 surtos	≥ 3 surtos
Tempo p/ EDSS 2		
Média e desvio padrão	15,5 ± 10,8	7,6 ± 5,8*
Mediana e variação	14,0 (0,1-46)	5,0 (0,5-25)
Tempo p/ EDSS 3		
Média e desvio padrão	14,7 ± 8,6	8,3 ± 5,4**
Mediana e variação	12,0 (0,1-39)	8,0 (0,5-25)
Tempo p/ EDSS 6		
Média e desvio padrão	15,2 ± 6,6	11,13 ± 6,6***
Mediana e variação	14,5 (0-27)	10,5 (1-28)
Tempo p/ EDSS 7.5		
Média e desvio padrão	18,1 ± 3,1	18,0 ± 11,7
Mediana e variação	18,0 (14-23)	13,0 (6-34)
Tempo p/ EDSS 8		
Média e desvio padrão	22,0 ± 4,3	12,0 ± 5,2
Mediana e variação	24,0 (17-25)	10,0 (8-18)
Tempo p/ Progressão		
Média e desvio padrão	17,5 ± 7,2	10,2 ± 6,5****
Mediana e variação	16,0 (8-39)	9,0 (1-33)

*p=0,001 ; **p=0,001 ; ***p=0,02; ****p<0,001

e) Os pacientes que não tiveram recuperação total do primeiro surto alcançaram EDSS 2 e 3 numa mediana de tempo menor que os pacientes que recuperaram completamente (p<0,001; p=0,02).

- Características clínicas e evolutivas: estágios de edss aos 5 e 10 anos de evolução e último follow-up

Após uma média de 19,32 (±8,48) anos de doença, com uma mediana de 17 (10 - 46) anos, o EDSS médio no último follow-up foi de 4,0, com uma mediana de 3,0 (0 - 8,5).

Na tabela 11 evidenciamos o número absoluto e porcentagem de pacientes que atingiram os diversos estágios de EDSS aos 5 e 10 anos de evolução de doença, bem como no último follow-up. Na tabela 12 mostramos os resultados

agrupados por EDSS até 3; entre 3 e 6; maior ou igual a 6, o que também pode ser verificado no gráfico 2.

Tabela 11: Frequência de pacientes que atingiram os diversos estágios de EDSS aos 5, 10 anos de evolução e no último follow-up

EDSS	5 ANOS (%)	10 ANOS (%)	ÚLTIMA AVALIAÇÃO (%)
EDSS 0	71 (56,3)	43 (34,1)	6 (4,8)
EDSS 1	12 (9,5)	16 (12,7)	15 (11,9)
EDSS 1,5	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (3,2)
EDSS 2	22 (17,5)	27 (21,4)	14 (11,1)
EDSS 2,5	0	1 (0,8)	6 (4,8)
EDSS 3	10 (7,9)	16 (12,7)	23 (18,3)
EDSS 3,5	0	2 (1,6)	8 (6,3)
EDSS 4	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,6)
EDSS 4,5	1 (0,8)	1 (0,8)	0
EDSS 5	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,6)
EDSS 5,5	0	1 (0,8)	3 (2,4)
EDSS 6	5 (4,0)	9 (7,1)	18 (14,3)
EDSS 6,5	0	0	9 (7,1)
EDSS 7	0	1 (0,8)	2 (1,6)
EDSS 7,5	0	2 (1,6)	8 (6,3)
EDSS 8	0	1 (0,8)	5 (4,0)
EDSS 8,5	0	1 (0,8)	1 (0,8)
TOTAL	126 (100)	126 (100)	126 (100)

Tabela 12: Frequência de pacientes com EDSS até 3, entre 3 e 6, e maior que 6 de acordo com tempo de evolução

EDSS	5 ANOS (%)	10 ANOS (%)	ÚLTIMA AVALIAÇÃO (%)
EDSS até 3	118 (93,6)	103 (81,7)	68 (54)
3 < EDSS >6	3 (2,4)	9 (7,2)	15 (12)
EDSS ≥ 6	5 (4)	14 (11,1)	43 (34)

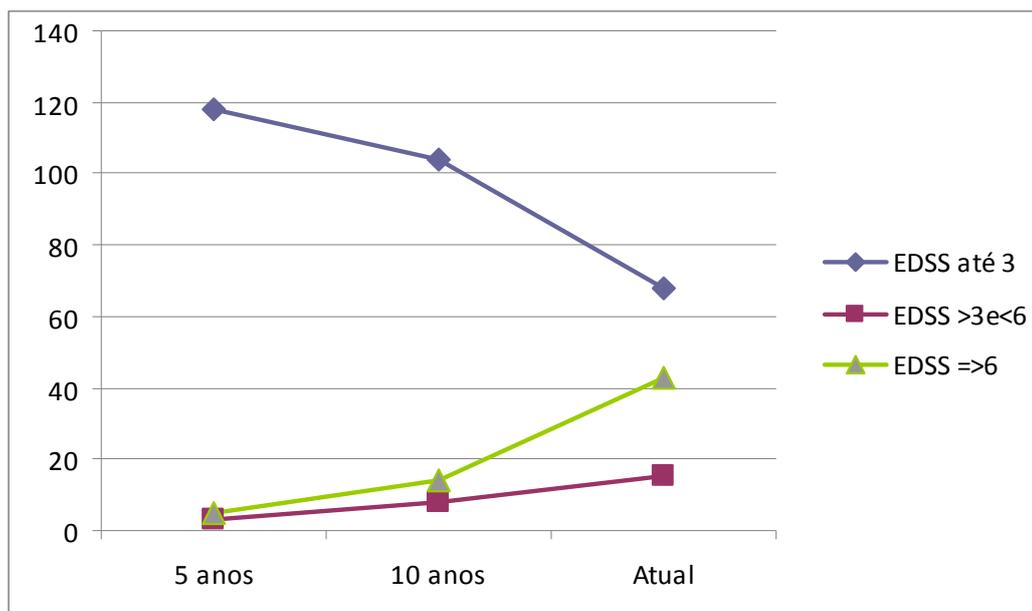


Gráfico 2: Frequência de pacientes aos 5 e 10 anos de evolução e no ultimo follow-up de acordo com valores de EDSS

- Características evolutivas: tempo (em anos) para alcançar EDSS 2; 3; 6; 7,5 e 8, e progressão por etnia branca

Nas tabelas 13, 14 e 15 mostramos as médias com desvio padrão, medianas e variação para alcançar os estágios 2; 3; 6; 7,5 e 8 do EDSS e progressão no grupo de pacientes brancos de acordo com gênero, idade de início da doença (menos que 30 anos; 30 anos ou mais), número de FS alterados no início da doença (1 FS; 2 FS ou mais), intervalo entre primeiro e segundo surtos (até 2 anos; 3 anos ou mais), número de surtos no primeiro ano (1 surto; 2 ou mais surtos) e número de surtos nos primeiros 5 anos de doença (até 2 surtos; 3 surtos ou mais).

- Na tabela 13 podemos verificar que os homens atingiram EDSS 2 mais rápido que as mulheres ($p=0,03$). Os pacientes com idade de início de doença menor do que 30 anos levaram mais tempo para atingir os EDSS 2, 6 e 7.5, bem como progressão ($p=0,002$; $p=0,01$; $p=0,006$; $p=0,013$, respectivamente).

Tabela 13: Tempo (em anos) para alcançar graus de EDSS de acordo com gênero e grupo de idade - Brancos

Brancos	Idade de início			
	Mulher	Homem	< 30 anos	≥ 30 anos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	13,3±9,7	8,1±6,9*	15,1±10,4	8,5±6,5**
Mediana e variação	10,0(0,5-46)	5,5 (1-26)	12,5(1-46)	7,0(0,5-27)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	12,8±7,9	10,1±8,5	14,2±9,1	10,0±6,1
Mediana e variação	11,0(0,5-39)	7,0(2-27)	11,5 (1-39)	9,5(0,5-24)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	14,2±6,6	12,7±6,6	16,6±7,0	10,4±4,1***
Mediana e variação	14,0(3-28)	11,0(7-27)	15,0(3-28)	10,0(5-19)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	20,9±8,8	16,3±10,4	24,6±7,2	11,0±3,0****
Mediana e variação	19,0(9-34)	13,0(8-28)	23,0(16-34)	11,0(8-14)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	22,0±4,3	10,0	22±4,3	10,0
Mediana e variação	24(17-25)	10,0	24(17-25)	10,0
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	15,0±8,5	12,3±6,0	17,3±9,0	11,1 ± 5,1*****
Mediana e variação	13,0(5-39)	10,0(7-25)	14,5(7-39)	10,0 (5-24)

*p=0,03 ; **p=0,002 ; ***p=0,01; ****p=0,006; *****p=0,013

- b) Na tabela 14 mostramos que os pacientes com apenas 1 FS acometido no início da doença levaram mais tempo para atingir EDSS 2 (p=0,04). Aqueles com intervalo de tempo entre primeiro e segundo surtos de 2 anos ou mais alcançaram EDSS 2 e 3, além de progressão, após um período de tempo mais longo (p=0,002; p=0,001; p=0,000, respectivamente).

Tabela 14: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de FS alterados no início e intervalo entre os dois primeiros surtos - Brancos

Brancos	N° de FS alterados no início		Intervalo de tempo entre 1º e 2º surtos	
	1 FS	≥ 2 FS	< 2 anos	≥ 2 anos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	13,5±9,8	9,5±8,2*	10,2±8,4	15,0±10,2**
Mediana e variação	12,0 (0,5-46)	8,0 (0,5-31)	10,0 (0,5-44)	13,0 (0,5-46)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	12,9±8,7	11,1±7,0	9,1±5,7	16,8±9,0***
Mediana e variação	11,0 (0,5-39)	11,0 (0,5-26)	9,5 (0,5-25)	16,0 (0,5-39)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	15,4±7,9	11,8±3,4	12,9±6,5	15,8±6,5
Mediana e variação	14,0 (3-28)	12,0 (7-17)	12,0 (3-28)	15,0 (10-27)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	21,1±9,3	17,8±9,3	20,1±11,2	18,7±3,8
Mediana e variação	21,5 (9-34)	16,0 (8-33)	16,0 (8-34)	19,0 (14-23)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	25,0	17,0±7,0	13,5±4,9	24,5±0,7
Mediana e variação	25,0	17,0 (10-24)	13,5 (10-17)	24,5 (24-25)
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	15,1±8,6	13,5±7,1	11,5±6,4	19,9±7,9****
Mediana e variação	13,5 (5-39)	10,5 (5-30)	10,0 (5-33)	19,0 (10-39)

*p=0,04; **p=0,002; ***p=0,001; ****p=0,00

c) Na tabela 15 mostramos que os pacientes que nos primeiros 5 anos de doença sofreram 3 surtos ou mais atingiram EDSS 2 e 3, bem como progressão, em um período de tempo mais curto (p=0,001; p=0,004; p=0,001, respectivamente).

Tabela 15: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de surtos no 1º ano e nos 5 anos de doença - Brancos

Brancos	Nº de surtos no 1º ano de doença		Nº de surtos nos 5 anos de doença	
	até 1 surto	≥ 2 surtos	até 2 surtos	≥ 3 surtos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	13,0±9,8	8,4±6,3	15,9±10,7	8,5±6,1*
Mediana e variação	10,0(0,5-46)	8,0(0,5-20)	15,0(0,5-46)	9,0(0,5-25)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	13,1±8,3	8,1±5,4	15,5±8,9	9,1±5,7**
Mediana e variação	11,0(0,5-39)	11,0(0,5-13)	14,0(0,5-39)	9,0(0,5-25)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	14,4±6,0	12±8,1	15,2±5,5	12,7±7,2
Mediana e variação	14,0(5-27)	12,0(3-28)	14(10-27)	11,5(3-28)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	19,7±8,0	19,3±13,3	18,2±3,5	20,8±12,1
Mediana e variação	19,0(9-33)	16,0(8-34)	18,0(14-23)	20,5(8-34)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	24,5±0,7	13,5±4,9	22,0±4,3	10,0
Mediana e variação	24,5(24-25)	13,5(10-17)	24,0(17-25)	10,0
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	15,0±7,9	12,3±8,2	17,7±7,7	11,4±7,1***
Mediana e variação	14,0(5-39)	10,0(7-33)	16,0(8-39)	10,0(5-33)

*p=0,001 ; **p=0,004 ; ***p=0,001

- Características evolutivas: tempo (em anos) para alcançar EDSS 2; 3; 6; 7,5 e 8, e progressão por etnia afro-descendente

As tabelas 16, 17 e 18 mostram as médias com desvio padrão, medianas e variação para alcançar os estágios 2; 3; 6; 7,5 e 8 do EDSS e progressão no grupo de afro-descendentes. Os pacientes deste grupo foram ainda divididos por género, idade de início da doença (menos que 30 anos; 30 anos ou mais), número de FS alterados no início da doença (1 FS; 2 FS ou mais), intervalo entre primeiro e segundo surtos (até 2 anos; 3 anos ou mais), número de surtos no primeiro ano (1 surto; 2 ou mais surtos) e número de surtos nos primeiros 5 anos de doença (até 2 surtos; 3 surtos ou mais).

- a) Não foi verificada diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero e idade de início no grupo de afro-descendentes (Tabela 16).

Tabela 16: Tempo (em anos) para alcançar graus de EDSS de acordo com gênero e idade de início - Afro-descendentes

Afro-Descendentes	Mulher	Homem	Idade de início	
			< 30 anos	≥ 30 anos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	8,6±9,2	5,0±3,0	10,0±9,1	6,7±8,5
Mediana e variação	4,5(0,1-30)	5,0 (2-8)	8,0(2-28)	3,5 (0,1-30)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	8,1±5,8	8,3±4,6	9,6±6,7	7,4±4,9
Mediana e variação	8,5(1-22)	11,0(3-11)	8,5 (3-22)	9,0(0,1-14)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	11,1±7,7	9,0±5,6	12,2±5,6	9,9±8,4
Mediana e variação	11,0(0-25)	9,0(5-13)	11,0(8-22)	9,5(0-25)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	12,0±8,5	13,0	NA	12,3±6,0
Mediana e variação	12,0(6-18)	13,0	NA	13,0(6-18)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	8,0	18,0	NA	13,0±7,0
Mediana e variação	8,0	18,0	NA	13,0(8-18)
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	10,4±6,5	10,0±4,2	12,4±5,5	9,1±6,4
Mediana e variação	10,0(1-22)	10,0(7-13)	10,0(9-22)	9,0 (1-19)

- b) Não foi verificada diferença estatisticamente significativa quanto a número de FS alterados no início e intervalo de tempo entre 1º e 2º surtos no grupo de afro-descendentes (Tabela 17).

Tabela 17: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de FS alterados no início e intervalo entre os dois primeiros surtos - Afro-descendentes

Afro-Descendentes	N° de FS alterados no início		Intervalo de tempo entre 1° e 2° surtos	
	1 FS	≥ 2 FS	até 2 anos	≥ 2 anos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	8,4±9,7	7,4±6,9	6,0±5,9	11,5±11,5
Mediana e variação	4,5(0,1-30)	5,0(2-22)	3,0(1-22)	6,5(0,1-30)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	7,4±4,7	10,0±7,4	8,3±6,2	8,0±4,9
Mediana e variação	8,5(0,1-14)	9,0(3-22)	8,5(1-22)	9,0(0,1-14)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	9,3±7,7	14,0±5,7	9,8±6,4	11,8±8,5
Mediana e variação	8,0(0-25)	12,5(9-22)	9,0(1-22)	12,5(0-25)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	12,3±6,0	NA	9,5±4,9	18,0
Mediana e variação	13,0(6-18)	NA	9,5(6-13)	18,0
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	13,0±7,0	NA	13,0±7,1	NA
Mediana e variação	13,0(8-18)	NA	13,0(8-18)	NA
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	9,3±6,0	12,7±6,2	9,5±6,6	11,8±5,4
Mediana e variação	10,0(1-19)	10,0(9-22)	9,5(1-22)	11,0(5-19)

- c) Na tabela 18 se observa que os pacientes que nos primeiros 5 anos de doença sofreram 3 surtos ou mais atingiram progressão em um período de tempo mais curto ($p=0,001$).

Tabela 18: Tempo (em anos) para alcançar graus do EDSS de acordo com o número de surtos no 1º ano e nos 5 anos de doença - Afro-descendentes

Afro-Descendentes	Nº de surtos no 1º ano de doença		Nº de surtos nos 5 anos de doença	
	até 1 surto	≥ 2 surtos	até 2 surtos	≥ 3 surtos
Tempo p/ EDSS 2				
Média e desvio padrão	9,5±9,4	3,4±3,2	13,6±11,7	4,7±3,5
Mediana e variação	5,0(0,1-30)	2,0(1-9)	11,0(0,1-30)	3,0(1-12)
Tempo p/ EDSS 3				
Média e desvio padrão	9,4±5,5	4,2±3,4	11,1±6,5	6,1±3,8
Mediana e variação	10,0(0,1-22)	3,5(1-9)	11,0(0,1-22)	5,0(1-12,5)
Tempo p/ EDSS 6				
Média e desvio padrão	11,9±7,6	7,0±5,2	15,2±9,6	8,0±3,9
Mediana e variação	12,0(0-25)	9,0(1-11)	15,0(0-25)	8,5(1-13)
Tempo p/ EDSS 7.5				
Média e desvio padrão	15,5±3,5	6,0	18,0	9,5±4,9
Mediana e variação	15,5(13-18)	6,0	18,0	9,5(6-13)
Tempo p/ EDSS 8				
Média e desvio padrão	18,0	8,0	NA	13,0±7,0
Mediana e variação	18,0	8,0	NA	13,0(8-18)
Tempo p/ Progressão				
Média e desvio padrão	12,3±5,5	6,0±5,3	16,7±4,8	7,5±4,2*
Mediana e variação	11,0(5-22)	5,5(1-12)	17,0(11-22)	9,0(1-13)

*p=0,001

6 DISCUSSÃO

Mesmo com o grande número de publicações acerca da história natural da EM, estudos contemplando populações de áreas de baixa prevalência, como o Brasil, ainda são escassos, sendo em sua grande maioria de desenho transversal, o que prejudica em parte a análise da influência dos diversos fatores clínicos e demográficos sobre a mesma.

Outra característica particularmente comum em alguns estudos nacionais que dificulta estabelecer correlações é o fato de fazer a análise dos diversos tipos clínicos de EM em conjunto.

Nas bases de dados pesquisadas, não encontramos estudos de demais países latino-americanos sobre a progressão na forma surto-remissão da EM.

Neste contexto, e somando-se a isto, as pesquisas já desenvolvidas na área pelos docentes da linha de pesquisa Neuroepidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) com relação a esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) e neuromielite óptica, surgiu a intenção de realizar este trabalho sobre forma clínica mais prevalente de EM, a surto-remissão.

Os grandes estudos epidemiológicos sobre a história natural da esclerose múltipla, realizados em quase sua totalidade em áreas de alta prevalência para EM, apontaram para o fato que: “Cerca de 50% ou mais dos pacientes surto-remissão, após uma média de dez anos de doenças eram forma secundariamente progressiva da doença” (WEINSHENKER et al., 1989).

A seleção de pacientes com dez ou mais anos de doença foi motivada pelo fato que, até o final da década de 90 drogas modificadoras da história natural da esclerose múltipla não estavam disponíveis pelo ministério da saúde em nosso país. Desta forma teríamos uma amostra com o mínimo de influência terapêutica em sua evolução. Isso pode ser constatado em nossos resultados, cuja média de tempo para iniciar o tratamento foi de 11,7 anos, sendo assim, fatores possivelmente determinantes da progressão sofreram influência terapêutica mínima.

Quanto às características demográficas da população estudada, estas mostraram-se em geral semelhantes há alguns estudos descritos anteriormente. Houve predomínio do sexo feminino e da etnia branca, sendo a idade de início da

doença entre os 20 e 40 anos de idade. Alguns aspectos devem ser ressaltados, tais como:

- Maior razão mulher:homem, tendência que já havia sido observada anteriormente por alguns estudos nacionais, tais como Moreira e colaboradores (2000), Papais-Alvarenga e colaboradores (2002), Ferreira e colaboradores (2004), Fragoso e Fiore (2005), Cardoso e colaboradores (2006) e Werneck e colaboradores (2010).
- Alta variabilidade da frequência de afro-descendentes nos estudos nacionais, o que pode ser explicado pela grande dificuldade em definir-se quais pacientes são brancos ou não, sendo que na maioria das vezes a definição desta variável não está descrita na metodologia dos trabalhos.

O “FS” mais acometido inicialmente foi o sensitivo (42,9%), sendo o mesmo observado por Weinshenker e colaboradores (1989) (45,4%) e Moreira e colaboradores (2000) (31,7%). Já Tilbery e colaboradores (1995) e Papais-Alvarenga e colaboradores (2002) encontraram o piramidal (47% e 61,4% respectivamente) como o mais afetado inicialmente, e Arruda e colaboradores (2001) cerebelar/tronco cerebral (63%).

Os homens atingiram EDSS 2 em menor tempo se comparados com as mulheres ($p=0,043$). Esta tendência de pior evolução dos homens já havia sido verificada por Koch e colaboradores (2010), Confavreux e Vukusic (2006), Leray e colaboradores (2010) e Confavreux, Vukusic e Adeleine (2003).

Os pacientes afro-descendentes alcançaram EDSS 2 mais rapidamente se comparados aos brancos ($p=0,02$). Além disso, há uma tendência de os afro-descendentes atingirem EDSS 3 também mais rapidamente ($p=0,06$). Esta pior evolução dos afro-descendentes já havia sido vista por Cardoso e colaboradores (2006). Já Papais-Alvarenga e colaboradores (2002) não verificou esta tendência.

Devido a notória desigualdade social e segregação racial existente em nosso país, seria esperado que os paciente afro-descendentes levassem mais tempo para receber o diagnostico de EM e iniciar tratamento, porém, não foi o encontrado. Pacientes brancos e afro-descendentes receberam diagnostico, bem como iniciaram tratamento após uma média de tempo similar. Tal semelhança, em parte, pode ser explicada por tratar-se de uma coorte acompanhada em uma unidade pública de

saúde, e os diversos tratamentos serem fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Encontramos 81,7% de formas benignas após os primeiros 10 anos de evolução da doença, o que está de acordo com o relatado por Benedikz e colaboradores (2002) e Papais-Alvarenga e colaboradores (2002) também descreveram uma coorte com perfil benigno, sendo 64% dos pacientes com EDSS entre 0 e 3.5. Já os trabalhos de Oliveira e colaboradores (1999), Moreira e colaboradores (2000), Arruda e colaboradores (2001), Ferreira e colaboradores (2004), Alves-Leon e colaboradores (2008) encontram valores entre 7 e 19,8%, o que pode ser justificado por estarem incluídos em estas análises pacientes das diversas formas clínicas de EM.

Entretanto, no ultimo follow-up, em média após aproximadamente 20 anos de doença, o número de pacientes que permanecem benignos reduz-se drasticamente a 54%, o que evidencia uma necessidade de se rever o conceito atual de enfermidade benigna.

Ainda referente as formas benignas, podemos verificar que a porcentagem de pacientes brancos é maior do que a de afro-descendentes (87,3% x 58,3% respectivamente), suscitando uma possível influencia genética na evolução da doença.

Evoluiu para forma SP 40,5% da coorte estudada, o que aproxima-se do que foi relatado por Weinshenker e colaboradores (1989) (50%); Leray e colaboradores (2010) (38,4%) e Koch e colaboradores (2010) (35%). Entretanto, Scalfari e colaboradores (2010) descreveram 66% de pacientes evoluindo para forma SP, o que poderia ser explicado por nenhum destes pacientes haver sido tratado e ainda pelo maior tempo de seguimento (mínimo de 16 anos). Já Alves-Leon e colaboradores (2008) relatam apenas 19,8% de evoluções para forma SP, porém não é relatado o tempo mínimo de seguimento.

Aqueles pacientes que iniciaram a doença com 30 anos ou mais alcançaram mais rapidamente os estágios de incapacidade do EDSS 2; 6 e 7.5, bem como progressão ($p=0,002$; $p=0,006$; $p=0,006$, $p=0,01$; respectivamente). Tal fato também foi descrito por Confavreux, Vukusic e Adeleine (2003) e Koch e colaboradores (2010).

Já os pacientes com intervalo entre primeiro e segundo surtos de até 2 anos atingiram EDSS 2 e 3, bem como progressão em um espaço de tempo mais curto

($p=0,009$; $p=0,005$; $p=0,001$, respectivamente). Já os que apresentaram apenas um surto no primeiro ano de doença levaram mais tempo para alcançar EDSS 2 e 3, e também progressão ($p=0,02$; $p=0,036$; $p=0,049$, respectivamente). Tais afirmações corroboram com o relatado por Confavreux, Vukusic e Adeleine (2003), Leray e colaboradores (2010) e Scalfari e colaboradores (2010), porém não foram observadas por nenhum dos estudos nacionais.

Como verificado por Confavreux, Vukusic e Adeleine (2003), também encontramos que pacientes que apresentaram 3 surtos ou mais nos primeiros 5 anos de doença atingiram EDSS 2, 3 e 6, além de progressão, em um período de tempo menor ($p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,02$; $p<0,001$, respectivamente).

Notamos certa dificuldade para encontrar influências estatisticamente significantes nos estágios de EDSS mais altos, o que pode ser explicado por que apenas uma pequena parte dos pacientes alcançou estes marcos de incapacidade.

Quando separamos os pacientes por etnias, podemos verificar que as diversas correlações se mantêm no que diz respeito aos pacientes brancos, porém com relação aos afro-descendentes, somente verificamos que pacientes que nos primeiros cinco anos de doença sofreram 3 surtos ou mais atingiram progressão em um período de tempo mais curto ($p=0,001$). Tal discrepância pode ser explicada pelo reduzido número de pacientes desta etnia na amostra estudada.

Com relação às limitações do trabalho exposto, devemos destacar o tamanho amostral, e dentro da mesma, o reduzido número de pacientes afro-descendentes incluídos. A impossibilidade de analisar toda a coorte pode ser explicada por a atual inexistência de uma base de dados informatizada, o que viabilizaria um estudo deste porte. Além disso, mesmo tentando minimizar a influência do fator tratamento sobre a história natural da enfermidade, ele está presente, sendo praticamente inviável nos dias atuais realizar este tipo de análise.

7 CONCLUSÕES

Em nosso meio, cuja população é miscigenada, os pacientes afro-descendentes apresentarem uma evolução mais grave que os pacientes brancos. Os primeiros tiveram uma frequência maior de formas malignas, enquanto os últimos representaram a maior parte das formas benignas. Também os afro-descendentes atingiram marcos da incapacidade e progressão em um período de tempo menor.

Os fatores identificados como de pior prognóstico além da etnia afro, foram: idade maior que 30 anos, intervalo curto entre os dois primeiros surtos, recuperação incompleta do primeiro surto, ocorrência de dois surtos ou mais no primeiro ano de doença e acima de três surtos nos cinco anos iniciais de evolução.

Conhecendo os fatores que podem determinar um pior prognóstico, e levando em conta o novo arsenal de medicamentos para tratamento da EM que estão entrando no mercado atualmente, podemos auxiliar o médico assistente na escolha do momento e terapia mais adequada para iniciar o tratamento modificador da historia natural da doença em cada paciente, bem como estabelecer terapias não medicamentosas indicados, visando um impacto positivo na qualidade de vida e minimização de custos.

REFERÊNCIAS

- ALVES-LEON, S.V.; ALVARENGA, R.M.P.; MAGALHÃES, M.; ALVARENGA, M.; THULER, L.C.S.; FERNÁNDEZ Y FERNANDEZ, O. Ethnicity-dependent association of HLA DRB1-DQA1-DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.*, [S.l.], v. 115, n. 5, p. 306-311, may. 2007.
- ALVES-LEON, S.V.; MALFETANO, F.R.; PIMENTEL, M.L.V.; ESTRADA, C.L.D.; PEREIRA, V.C.S.R.; LIEM, A.M.; NOVIS, S.A.P. Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 66, n. 3-B, 2008.
- ARRUDA, W.O.; SCOLA, R.H.; TEIVE, H.A.G.; WERNECK, L.C. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, 2001; v. 59, n. 2-A, p. 165-170, 2001.
- BARKHOF, F.; FILIPPI, M.; MILLER, D.H.; SCHELTENS, P.; CAMPI, A.; POLMAN, C.H.; COMI, G.; ADÈR, H.J.; LOSSEFF, N.; VALK, J. Comparison of MRI criteria at presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, [S.l.], v. 120, p. 2059-2069, 1997.
- BENEDIKZ, J.; STEFANSSON, M.; GUDMUNDSSON, J.; JONASDOTTIR, A.; FOSSDAL, R.; GULCHER, J.; STEFANSSON, K. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery.*, [S.l.], v. 104, p. 208-210, 2002.
- CABALLERO, A.; CABALLERO, A.; ALVÉS-LEÓN, S.; PAPAIS-ALVARENGA, R.; FERNÁNDEZ, O.; NAVARRO, G.; ALONSO, A. DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens*, [S.l.] v. 54, n. 5, p. 524-546, nov. 1999.
- CALLEGARO, D.; LOLIO, C.A.; RADVANY, J.; TILBERY, C.P.; MENDONÇA, R.A.; MELO, A.C. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil in 1990. *Neuroepidemiology*, [S.l.], v. 11, p. 11-14, 1992.
- CARDOSO, E.; FUKUDA, T.; PEREIRA, J.; SEIXAS, J.; MIRANDA, R.; RODRIGUES, B.; SABAK, T.; ANDRADE, R.; CARDOSO, G.; MARTINEZ, R.; AVENA, J.; MELO, A. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the state of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 64, n. 3-B, p. 727-730, 2006.

CHONG, H.T.; Patrick C.K.L.I.; ONG, B.; LEE, K.H.; TSAI, C.P.; SINGHAL, B.S.; PRAYOONWIWAT, N.; TAN, C.T. Long term outcome of multiple sclerosis in Ásia. *Neurology Ásia*, [S.I.], v. p. 49-53, 2006.

COMPSTON, A., et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Fourth Edition. Elsevier, 2006.

COMPSTON, D.A.S., et al. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, [S.I.], v. 161, p. 43-51, 1995.

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

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

CORREALE, J. Esclerosis múltiple: antiguas observaciones, nuevas hipótesis, futuras perspectivas. *Medicina (Buenos Aires)*, [S.I.], v. 65, n. 2, p. 175-180, 2005.

DAVID-BATES, MA. Long-term outcomes in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 76, n. Suppl 1, 2011.

FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, O. Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remitente. Factores pronósticos. *Rev Neurol.*, [S.I.], v. 35, p. 1067-1073, 2002.

FERREIRA, M.L.B.; MACHADO, M. I.M.; VILELA, M.L.; GUEDES, M.J.; ATAÍDE Jr., L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.G. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiquiatr*, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 1027-1032, 2004.

FINKELSZTEJN, A.; FINKELSZTEJN, A.; CRISTOVAM, R.D.O.A.; MORAES, G.S.; LOPES, M.G.; SILVA, A.V.; GARCIA, M.S.; COLA, C.M.; BASTIANI, C.E.; FERREIRA, L.B.; DA COSTA, A.L.; SCHNEIDER, S.M.; FRISON, T.B. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: A partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 67, n. 4, p. 1071-1075, 2009.

FRAGOSO, Y.D.; FIORE, A.P.P. 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.*, São Paulo, v. 63, n. 3-B, p. 741-744, 2005.

FROHMAN, E.M.; FILIPPI, M.; STUVE, O.; WAXMAN, S.G.; CORBOY, J.; PHILLIPS, J.T.; LUCCHINETTI, C.; WILKEN, J.; KARANDIKAR, N.; HEMMER, B.; MONSON, N.; DE KEYSER, J.; HARTUNG, H.; STEINMAN, L.; OKSENBERG, J.R.; CREE, B.A.; HAUSER, S.; RACKE, M.K. Characterizing the Mechanisms of Progression in Multiple Sclerosis: Evidence and New Hypotheses for Future Directions. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 62, p. 1345-1356, 2005.

GIORDANO, M.; D'ALFONSO, S.; MOMIGLIANO-RICHARDI, P. Genetics of multiple sclerosis: linkage and association studies. *Am J Pharmacogenomics*, [S.I.], v. 2, n. 1, p. 37-58, jan. 2002.

HAUSER, S.L., et al. *Harrison's: Neurology in Clinical Medicine*. First Edition. Mc Graw Hill, 2006.

KANTARCI, O.; WINGERCHUK, D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current Opinion in Neurology*, [S.I.], v. 19, p. 248-254, 2006.

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

KOCH, M.; KINGWELL, E.; RIECKMANN, P., et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 81, p. 1039-1043, 2010.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, [S.I.], v. 33, p. 1444-1452, 1983.

LASSMANN, H.; BRÜCK, W.; LUCCHINETTI, C.F. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.*, [S.I.], v. 17, n. 2, p. 210-218, apr. 2007.

LERAY, E.; YAOUANQ, J.; LE PAGE, E.; COUSTANS, M.; LAPLAUD, D.; OGER, J.; EDAN, G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.*, [S.I.], v. 133; p. 1900-1913, 2010.

LEWIS, P.R. et al. *Merritt: Tratado de Neurologia*. 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002.

LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, [S.I.], v. 46, p. 907-911, 1996.

MCDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S.; WEINSHENKER, B.Y.; WOLINSKY, J.S. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, [S.I.], v. 50, p. 121-127, 2001.

MOREIRA, M.A.; FELIPE, E.; MENDES, M.F.T.; PETER, C. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, São Paulo, v. 58, n. 2-B, p. 460-466, 2000.

OLIVEIRA, E.M.L.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.A. Estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no ambulatório de neurologia UNIFESP-EPM. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 57, n. 1, mar. 1999.

PAPAI-ALVARENGA, et al. South Atlantic project: a brazilian multiple sclerosis trial. In: ARRIAGA, R.C.; NOGALES-GAETE, J. *Esclerosis múltiple. una mirada ibero-panamericana*. Santiago-Chile: Arrynog-Ediciones, 2002. p.129-154.

PETERSON, J.W.; TRAPP, B.D. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.*, [S.I.], v. 23, n. 1, p. 107-129, feb. 2005.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.P.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; METZ, L.M.; MCFARLAND, H.F.; O'CONNOR, P.W.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WEINSHENKER, B.G.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*, [S.I.], v. 58, p. 840-846, 2005.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; MONTALBAN, X.; O'CONNOR, P.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WAUBANT, E.; WEINSHENKER, B.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 69, p. 292-302, 2011.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, G.C.; JOHNSON, K.P.; SIBLEY, W.A.; SILBERBERG, D.H.; TOURTELLOTTE, W.W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 227-231, 1983.

RIOS, C.A.; NOGALES-GAETE, J., et al. *Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-Panamericana*. 2ª ed. Demos: Santiago, 2008.

SCALFARI, A.; NEUHAUS, A.; DEGENHARDT, A.; RICE, G.P.; MURARO, P.A.; DAUMER, M.; EBERS, G.C.; GEORGE, C. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, [S.I.], v. 133, p. 1914-1929, 2010.

SCHUMACHER, G.A.; BEEBE, G.; KIBLER, R.F.; KURLAND, L.T.; KURTZKE, J.F.; MCDOWELL, F.; NAGLER, B.; SIBLEY, W.A.; TOURTELLOTTE, W.W.; WILLMON, T.L. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, [S.I.], v. 122, p. 552-568, 1965.

TILBERY, C.P.; FELIPE, E.; BALDAUF, C.M., et al. Esclerose múltipla: análise clínica e evolutiva de 214 casos. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 203-207, 1995.

VASCONCELOS, C.C.F. *Esclerose múltipla forma inicialmente progressiva: a influência de fatores demográficos, clínicos e genéticos na progressão da doença*. 2009. 160 f. Tese (Doutorado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2009.

VASCONCELOS, C.C.F.; FERNÁNDEZ, O.; LEYVA, L.; THULER, L.C.S.; ALVARENGA, R.M.P. Does the DRB1*1501 allele confer more severe and faster progression in primary progressive multiple sclerosis patients? HLA in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, [S.I.], v. 214, n. 1, p. 101-103, sept. 2009.

VUKUSIC, S.; CONFAVREUX, C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Current Opinion in Neurology*, [S.I.], v. 20, p. 269-274, 2007.

WEINSHENKER, B.G.; BASS, B.; RICE, G.P.A.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, [S.I.], v. 112, p. 133-146, 1989.

WERNECK, L.C.; LORENZONI, P.J.; RADÜNZ; V.A., UTIUMI, M.A.T.; KAMOI, K.; SUEMI, C.; SCOLA, R.H. Influence of treatment in multiple sclerosis disability: An open, retrospective, non-randomized long-term analysis. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 68, n. 4, p. 511-521, 2010.

APÊNDICE A - Protocolo para realização de coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO:

NOME:

DN:

PRONTUÁRIO:

TELS:

ENDEREÇO:

NATURALIDADE:

RAÇA:

SEXO:

ANCESTRALIDADE AFRICANA: () SIM () NAO

ESCOLARIDADE:

RENDA FAMILIAR:

FORMA DE DOENÇA:

() EMSR () EMPS

DATA DO 1º SURTO: ____/____/____

IDADE NO 1º SURTO:

FS ACOMETIDO NO PRIMEIRO SURTO:

() PIR () CER () SENS () VIS () T. CER () ESF () MENTAL

RECUPERAÇÃO DO PRIMEIRO SURTO:

() SIM - () TOTAL () PARCIAL / () NÃO

INTERVALO DE TEMPO ENTRE 1º e 2º SURTO: ____ DIAS ____ MESES
____ ANOS

NUMERO DE SURTOS NO PRIMEIRO ANO: ____

NÚMERO DE SURTOS NOS 5 ANOS: ____

TEMPO DE DOEÇA NO DIAGNÓSTICO: ____

TEMPO PARA INICIO DO TRATAMENTO: ____

TRATAMENTOS:

() DIM: _____ () DIS: _____

TEMPO DE CADA TRATAMENTO: _____

TRATAMENTO ATUAL: () SIM : _____ () NÃO

PROGRESSÃO

DATA DO INÍCIO DA PROGRESSÃO _____

IDADE NO INÍCIO DA PROGRESSÃO: _____

EDSS

COM 5 ANOS DE DOENÇA:

COM 10 ANOS DE DOENÇA:

TEMPO PARA ATINGIR EDSS 2:

TEMPO PARA ATINGIR EDSS 3:

TEMPO PARA ATINGIR EDSS 6:

TEMPO PARA ATINGIR EDSS 7,5:

TEMPO PARA ATINGIR EDSS 8:

TEMPO EDSS 10:

EXAMES1ª RM CRÂNIO: () SIM () NAO

LESÕES CAPTANTES: () SIM : n°: _____ () NÃO

LESÕES EM T9: () MAIOR QUE 9 () MENOR QUE 9

LESÕES PERVENTRICULARES: () 3 OU MAIS () MENOR QUE 3

LESÕES SUBCORTICAIS: () 1 OU MAIS () NENHUMA

LESÕES DE TRONCO: () SIM: LOCAL: _____ () NÃO

1ª RM DE COLUNA: () SIM () NAO

LESÃO CAPTANTE: () SIM: nº: _____ () NÃO

LESÃO EM T2: () SIM: NÍVEL: _____ () NÃO

EXTENSA: () SIM () NÃO

MÚLTIPLAS () SIM () NÃO

ATROFIA MEDULAR: () SIM () NÃO

LCR: () SIM () NAO

Cel: _____; PTN: _____; Índice de IgG: _____; BOC ()

PEV SIM () aumento da onda P100- lado: _____; NÃO ()

OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES:

PACIENTE: () SIM () NÃO

FAMILIAR: () SIM () NÃO

HISTÓRIA DE EM NA FAMÍLIA: () SIM () NÃO

HÁBITOS:

TABAGISMO: () SIM () NAO

ETILISMO: () SIM () NAO

ANEXO A - EDSS

Grau	Estado
0.0	Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)
1.0	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória)
1.5	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1)
3.5	Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
4.0	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)
4.5	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)
5.0	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)
5.5	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)
6.0	Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)
6.5	Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)
7.0	Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado)
7.5	Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4
8.0	Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)
8.5	Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
9.0	Acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)
9.5	Totalmente desamparado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)
10.0	Morte devido à EM

Fonte: EDSS Adaptado de Kurtzke (1983)

ANEXO B - Aprovação do CEP da UNIRIO



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP-UNIRIO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO

ATA DE PARECER CONSUBSTANCIADO

FR 301171

63/2009

CAAE: 5170.0.000.313-09

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: GUTEMBERG AUGUSTO CRUZ DOS SANTOS
 REGINA MARIA PAPAIS ALVARENGA (ORIENTADORA)

PROJETO: “PROGRESSÃO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA SURTO-REMISSÃO EM PACIENTES DO RIO DE JANEIRO: INFLUÊNCIA DE FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS”

INSTITUIÇÃO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA: HOSPITAL DA LAGOA

DATA DE ENTRADA NO CEP: 25/11/2009.

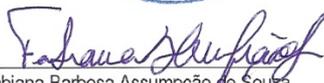
O projeto de pesquisa intitulado “PROGRESSÃO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA SURTO-REMISSÃO EM PACIENTES DO RIO DE JANEIRO: INFLUÊNCIA DE FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS” foi avaliado e posteriormente **APROVADO** pelo CEP-UNIRIO em 10/12/2009.

Solicita-se ao pesquisador que envie a este CEP, anualmente, os relatórios parciais sobre o decurso do projeto, eventuais informações de alterações no encaminhamento e o relatório final em via escrita.



Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2009.

Fabiana B. Assumpção de Souza
Coordenadora
CEP - UNIRIO
PROPG-DPQ


 Fabiana Barbosa Assumpção de Souza
 Coordenadora do CEP-UNIRIO

Comitê de Ética em Pesquisa CEP-UNIRIO
 Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
 Avenida Pasteur, 296 – Urca – Rio de Janeiro – RJ – Cep: 22290-240.
 Telefones: 21- 25427771 E-mail: cep.unirio09@gmail.com e cep-unirio@unirio.br

Juliana Cristina da Silva
 Assistente em Administração
 UNIRIO - SIAPE 1669844