



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Qualidade de vida na esclerose múltipla. Casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira**

**Rosa Margarete Amaral Costa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Doutora Maria Luíza Constante Rosado

**Covilhã, maio de 2013**



# Dedicatória

Dedico este trabalho a toda a minha família, em especial aos meus pais e irmã, que possibilitaram a realização desta jornada e me apoiaram em todos os momentos.

Dedico ainda ao Miguel, porque meras palavras não conseguem exprimir o que o coração tem para dizer.



# Agradecimentos

Os sonhos só são sonhos se partilhados. O sonho da Medicina não teria sido possível sem um grupo importante de pessoas que tornaram a concretização possível.

Aos meus pais, irmã, avós, tios e primos pelo orgulho e apoio incondicional.

Ao Miguel pelo companheirismo e pela compreensão.

Aos amigos, aos antigos e aos que se formaram neste percurso, por serem uma ajuda preciosa nos piores momentos e por fazerem parte das melhores memórias desta caminhada. Em especial à Marta, ao Nuno, à Juliana, ao Gustavo e ao Diogo, porque todos os dias aprendi um pouco com eles.

À Universidade da Beira Interior e, em particular, à Faculdade de Ciências da Saúde, todos os professores e funcionários, por este projeto formativo que nos deu a possibilidade de realizarmos este sonho.

Ao MedUBI, pela experiência de crescimento pessoal que me deu a oportunidade de viver.

À Tuna Médica Feminina da UBI pelos momentos de alegria e amizade e por, com muito trabalho, ter dado à Covilhã uma nova musicalidade.

A todos os profissionais do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, pelo auxílio prestado no desenvolvimento deste trabalho, em especial ao Dr. António Atalaia, introdutor do iMed® neste hospital e impulsionador do seu uso na população de doentes com EM durante os dois anos em que pertenceu ao quadro do serviço.

À minha orientadora, Dra. Luiza Rosado, pelo apoio, colaboração e disponibilidade no desenvolvimento deste projeto.



# Resumo

A Esclerose Múltipla é uma das doenças neurológicas mais comuns e afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo e cerca de 5000 pessoas em Portugal, atingindo frequentemente pessoas entre os 20 e os 40 anos de idade. As manifestações neurológicas são variadas e inesperadas e a falta de previsibilidade tornam-na uma das doenças com um maior impacto negativo na qualidade de vida.

O objetivo desta monografia é a revisão da bibliografia disponível sobre o impacto da esclerose múltipla, e fatores relacionados, sobre a qualidade de vida. Pretende-se ainda estudar a casuística dos doentes com esclerose múltipla do Centro Hospitalar Cova da Beira.

Com a análise da bibliografia é possível concluir que a esclerose múltipla tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e são vários os fatores sociodemográficos que influenciam essa relação, tal como, idade, nível de educação, emprego, estado conjugal, apoio social e formas de lidar com a doença. Também fatores clínicos como, o tipo de esclerose múltipla, duração da doença, número de surtos, tempo desde o último surto e alguns dos sintomas mais prevalentes na esclerose múltipla parecem ter um impacto significativo na qualidade de vida. A incapacidade, depressão e fadiga, parecem ser alguns dos fatores com maior papel preditivo na qualidade de vida dos doentes. As estratégias terapêuticas atualmente mais utilizadas, quer as direcionadas à doença como ao tratamento da sintomatologia, têm um efeito positivo na qualidade de vida. Os estudos também são consensuais quanto ao benefício da prática de exercício físico na qualidade de vida destes doentes. A casuística da esclerose múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira revelou resultados muito semelhantes aos encontrados na bibliografia.

Em conclusão, devido ao grande número de fatores que parecem influenciar a qualidade de vida do doente, pode ser importante avaliar a qualidade de vida de forma rotineira, de forma a detetar precocemente diminuições da qualidade de vida e as prováveis causas, para dar o melhor benefício possível ao doente.

## Palavras-chave

esclerose múltipla, qualidade de vida



# Abstract

Multiple sclerosis is one of the most common neurological diseases, affecting about 2,5 million people around the world and 5.000 people in Portugal, very common in the age between 20 and 40 years old. Neurologic manifestations are varied and unexpected and the lack of predictability leads to a great impact to quality of life.

The objective of this study is the literature review about the impact of multiple sclerosis, and related factors, to quality of life. We also intend to study a series of patients with multiple sclerosis at Centro Hospitalar Cova da Beira.

Analyzing the literature we can conclude that multiple sclerosis has a negative impact on patients' quality of life, and several sociodemographic factors such as age, education level, employment, marital status, social support and ways of dealing with the disease, influence this relationship,. Also clinical factors as the course of multiple sclerosis, disease duration, number of relapses, time since last relapse and some of the most prevalent symptoms in multiple sclerosis seem to have a significant impact on quality of life. Disability, depression and fatigue appear to be some of the factors with the greatest predictive role in quality of life. Current therapeutic strategies, either directed at the disease as to the treatment of symptoms, have a positive effect on quality of life. Studies are also consensual about the benefit of physical exercise on quality of life of these patients. The sample of multiple sclerosis in Centro Hospitalar Cova da Beira Centre revealed very similar results to those found into the literature.

In conclusion, due to the large number of factors that seem to influence patients' quality of life, it may be important to assess the quality of life on a routine basis in order to detect quality of life's decreases and likely causes earlier, to give the best benefit possible to the patient.

## Keywords

multiple sclerosis, quality of life



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
2 Metodologia	3
3 Desenvolvimento	4
3.1 Qualidade de vida na esclerose múltipla e em outras populações	4
3.2 Impacto das características sociodemográficas na qualidade de vida na esclerose múltipla	5
3.3 Relação do apoio social com a qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla	7
3.4 Qualidade de vida na esclerose múltipla e as estratégias de lidar com a doença	8
3.5 Relação da qualidade de vida na esclerose múltipla com os fatores clínicos	9
3.6 Nível de incapacidade na esclerose múltipla e qualidade de vida	11
3.7 Défice cognitivo na esclerose múltipla e qualidade de vida	12
3.8 Impacto da depressão, ansiedade e fadiga na qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla	13
3.9 Efeitos de outros sintomas específicos da esclerose múltipla na qualidade de vida dos doentes	14
3.10 Efeitos da terapêutica na qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla	16
3.11 Exercício físico e qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla	17
4 Casuística da esclerose múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira	19
4.1 Dados sociodemográficos	19
4.2 Dados clínicos	20
5 Conclusão	24
5.1 Perspetivas futuras	26
6 Bibliografia	27



# Lista de Figuras

Figura 1 – Distribuição dos doentes de acordo com o sexo .....	19
Figura 2 – Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária .....	20
Figura 3 – Distribuição dos doentes de acordo com o tipo de Esclerose Múltipla.....	20
Figura 4 – Distribuição dos doentes de acordo com a idade de início da doença.....	21
Figura 5 – Distribuição dos doentes de acordo com a duração da doença.....	21
Figura 6 – Distribuição dos doentes de acordo com o EDSS da última consulta.....	22
Figura 7 – Distribuição dos doentes de acordo com a taxa de surtos por ano.....	23
Figura 8 – Distribuição dos doentes de acordo com a terapêutica farmacológica específica da esclerose múltipla.....	23



# Lista de Acrónimos

AG	Acetato de Glatirâmer
AS	Apoio Social
BDI	Beck Depression Inventory
BPI	Brief Pain Inventory
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Primária Progressiva
EMPR	Esclerose Múltipla Progressiva-Remitente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundária Progressiva
EMSR	Esclerose Múltipla Surto-Remissão
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
IFN	Interferão
IFN1a	Interferão Beta-1a
IFN1b	Interferão Beta-1b
IFNB	Interferão Beta
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MSQLI	Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument
MusiQoL	Multiple Sclerosis International Quality of Life
OMS	Organização Mundial de Saúde
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
SCI	Síndrome Clínica Isolada
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey
SNC	Sistema Nervoso Central
WHOQOL-100	World Health Organization Quality of Life-100 scale
WHOQOL-Bref	World Health Organization Quality of Life-Bref



# 1 - Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma das doenças neurológicas mais comuns e a segunda causa, logo após o trauma, de incapacidade neurológica no início da idade adulta, nos países ocidentais. Esta doença afeta 3 vezes mais mulheres que homens e surge frequentemente entre os 20 e os 40 anos de idade, começando, em cerca de 10% dos casos, antes dos 18 anos(1, 2).

A EM afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, e cerca de 5000 pessoas em Portugal, com uma prevalência de 50/100.000 habitantes, valor inferior à média europeia de 83/100.000 habitantes, mas semelhante aos países mais ao sul da Europa. A prevalência tende a ser superior no norte da Europa, norte dos Estados Unidos e Canadá(3-5).

A EM é caracterizada clinicamente por episódios de afetação focal do sistema nervoso central (SNC), que podem remitir e recorrer a intervalos de muitos anos. As manifestações neurológicas são muito variadas, dependendo da localização da lesão, sendo comuns a fraqueza muscular, paraparésias, e parestesias, alterações visuais, tremor, ataxia, disfunção da bexiga, entre outros. O diagnóstico pode ser difícil aos primeiros sintomas e nos primeiros anos da doença(1).

Estão descritos quatro tipos clínicos da doença: surto-remissão (EMSR), primária progressiva (EMPP), secundária progressiva (EMSP) e progressiva-remitente (EMPR), estando o primeiro presente na grande maioria dos casos, cerca de 85%(3, 6).

Patofisiologicamente, ocorre inflamação, desmielinização e cicatrização do SNC, que provocam alterações na condução nervosa através dos axónios. Há evidência de que existem influências genéticas e autoimunidade humoral e celular na génese da doença. Perda cumulativa de axónios parece ser a principal causa de incapacidade neurológica progressiva e irreversível na EM(6, 7).

Qualidade de vida (QV) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como: "a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações"(8). No que diz respeito à área da saúde, é muito utilizado o conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), que se aplica aos cuidados de saúde e estudos clínicos, quando se procura analisar os aspetos da QV que são mais influenciados pelo estado de saúde, baseado em dimensões de saúde mensuráveis(9).

A EM, quer pelo curso imprevisível da doença, quer pela progressão da incapacidade e o impacto dos sintomas na pessoa e na família, tem um impacto negativo na QV, que tem sido documentada diversas vezes(10). Vários estudos têm tentado estabelecer uma relação entre a QV na EM e diversos fatores clínicos e sociodemográficos(9-12). Pretende-se assim, com este trabalho, rever a bibliografia disponível e procurar os principais fatores que se relacionam com a diminuição da QV nos doentes com EM.

## **1.1 - Objetivos**

Esta revisão da literatura tem como objetivos:

- a) Rever o impacto da esclerose múltipla na QV.
- b) Perceber quais os fatores sociodemográficos que influenciam a QV na EM.
- c) Identificar os fatores clínicos com maior impacto na QV na EM.
- d) Identificar outros fatores relacionados com alterações na QV na EM.
- e) Perceber o impacto do tratamento da EM na QV.
- f) Perceber a utilidade da aplicação das escalas de QV na prática clínica.
- g) Estudar a casuística dos doentes com EM do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) e avaliar a necessidade de estudar a QV neste grupo de doentes.

## 2 - Metodologia

Para a elaboração desta revisão da literatura efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Cochrane, MedLine/Pubmed, Uptodate, Biblioteca do conhecimento online (B-on), com as palavras ou expressões: “multiple sclerosis”, “quality of life”.

Nesta pesquisa não foram utilizadas restrições de data, mas foi utilizada a restrição de estar publicado num destes 3 idiomas: português, inglês e espanhol.

Após estudo dos artigos selecionados inicialmente, foram escolhidos 72 artigos a serem utilizados na presente revisão.

Em relação à casuística da EM do CHCB, a mesma foi realizada através dos dados recolhidos da plataforma iMed®, uma base de dados internacional específica para doentes com EM, utilizada neste centro hospitalar, e em muitos centros internacionais com consultas de EM, como método de registo dos doentes e das suas características sócio-demográficas e clínicas.

## 3 - Desenvolvimento

### 3.1- Qualidade de vida na esclerose múltipla e em outras populações

Nos dias de hoje, a maioria dos médicos já tem a noção da importância do impacto da doença na qualidade de vida dos doentes e que esse efeito existe em praticamente todas as doenças crônicas, sendo a EM um caso particular deste fenómeno(13). No entanto, de forma a determinar o verdadeiro impacto da EM na QV dos doentes, vários estudos têm sido realizados, com o objetivo de encontrar diferenças significativas na QV entre esta população e a população geral ou populações com outras patologias.

São muitos os estudos que comprovam que há uma diminuição na QV na EM, em comparação com o grupo de controlo da população geral, ajustado para aspetos relevantes, como idade, género, entre outros. Praticamente em todos os domínios das várias escalas de avaliação da QV, que têm sido utilizadas nos estudos, têm sido encontradas diferenças relevantes entre estas populações(14-18). Num estudo australiano que comparou um grupo de indivíduos com EM com um grupo de controlo, utilizando como ferramenta de avaliação o questionário World Health Organization Quality of Life-100 scale (WHOQOL-100), um instrumento generalista que consegue avaliar aspetos objetivos e subjetivos da QV, a população geral obteve uma pontuação estatisticamente superior ao grupo com EM em praticamente todos os domínios da QV (exceto na avaliação do domínio psicológico objetivo)(17). Pakpour et al, compararam uma população de 140 doentes iranianos com EM com dados da população geral ajustados ao sexo e idade, utilizando a escala genérica de 8 domínios SF-36, e a população de doentes teve uma pontuação menor em todos os domínios da escala, observando-se a maior diferença nos domínios da função física, dor corporal, saúde geral e função social e a menor no papel emocional(14).

Para além da população geral, também outras patologias têm sido comparadas com a EM no que diz respeito à QV. Hincapié-Zapata et al num estudo que compara a QV na EM com várias doenças como, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondilite anquilosante, osteoartrite e fibromialgia, utilizando a escala SF-36, mostrou uma diminuição da QV, em relação à maioria das outras patologias, sendo a fibromialgia a única que tem resultados, estatisticamente significativos, piores que a EM, em várias das dimensões da escala de QV aplicada. O impacto da EM sobressai nas dimensões da função social e, principalmente, da função física onde a EM tem mesmo a média mais baixa entre todas as patologias(19).

### **3.2- Impacto das características sociodemográficas na qualidade de vida na esclerose múltipla**

Uma das principais características sociodemográficas que importa esclarecer até que ponto influencia a QV na EM é o género. Alguns estudos não encontram diferenças significativas na QV entre os géneros feminino e masculino nos doentes com EM(15). No entanto, Casetta et al, num estudo italiano com o objetivo específico de estudar as diferenças de género, utilizando a escala MSQOL-54, constituída pela SF-36 mais 18 itens específicos para EM, encontrou um impacto significativamente maior na QV nos homens, nos domínios da função física, vitalidade, função social, bem-estar emocional e saúde mental, relacionado com o aumento da incapacidade, perante o qual os homens parecem sofrer uma diminuição da QV maior do que as mulheres, principalmente no campo da saúde mental(16).

Apesar dos resultados anteriores, existem achados contraditórios na bibliografia. McCabe & McKern, utilizando a escala WHOQOL-100, encontraram uma diminuição da QV nas mulheres com EM em comparação com os homens, apesar de nos controlos da população geral, dar-se o oposto, sendo os homens a registar a menor QV, o que implicaria que a incapacidade da doença teria um impacto maior nas mulheres do que nos homens. Contudo, neste estudo, as diferenças não são estatisticamente significativas(17). Fernández et al apontam também nesta direção, com as mulheres a registarem uma diminuição maior na componente física da QV, da escala SF-36, do que os homens(11).

Outra variável que interessa estudar é a idade, e apesar de ser um fator não modificável, poderá ter utilidade na prática clínica conhecer o impacto deste fator na QV dos doentes. Vários estudos conseguiram encontrar na idade um fator preditor da QV dos doentes com EM. Pakpour et al conseguiram mesmo encontrar uma correlação negativa da idade com todos os domínios da escala SF-36(14). Doentes com mais idade tendem a ter uma QV pior que os doentes mais novos, encontrando-se as principais diferenças, estatisticamente significativas, nos componentes relacionados com a saúde física dos questionários de QV. Outros domínios da QV que se encontram várias vezes relacionados com a idade são a dor corporal, vitalidade, função sexual e atividades da vida diária(11, 15). Dilorenzo et al confirmaram no seu trabalho, utilizando a escala SF-36, a diminuição da pontuação na função física com a idade. No entanto, não encontraram uma relação linear entre a idade e a QV. Quando a amostra foi controlada para a função física e tempo de doença, os resultados indicam que o grupo de doentes com idade superior a 65 anos tem uma melhor QV no domínio da saúde mental, em comparação com o grupo de meia-idade (entre 50 e 64 anos). Estes resultados podem indicar alguma adaptação à doença ou ser resultado do efeito de comparação dos doentes mais velhos com pares da mesma idade que, comumente, já possuem limitações de outras causas(20). Outro estudo, cuja amostra é constituída por doentes com várias patologias crónicas, confirma estes resultados com uma melhoria do componente da saúde mental a

partir dos 55 anos, não limitado à EM mas abrangendo também outras patologias(21). Existem ainda alguns estudos que não conseguiram encontrar, na idade, um papel preditor significativo da QV(17).

Resultados consensuais entre vários trabalhos indicam que um nível de educação inferior está associado a uma maior diminuição da QV(11, 14-16, 22). Um estudo com uma população de EM internacional de 1992 pacientes, avaliada por duas escalas de QV (MusiQoL e SF-36), encontrou, para ambas as escalas, uma diminuição da qualidade de vida em todos os componentes, no grupo com menos de 12 anos de escolaridade em relação ao grupo com 12 ou mais anos de escolaridade(11). Outros estudos confirmam valores mais elevados de QV nos doentes com educação superior em relação aos doentes com ensino básico e secundário, em todos os domínios das escalas aplicadas(14, 16). Alshubaili et al encontraram resultados semelhantes, mas apenas nos domínios da função física, papel físico, saúde geral, função social e dor da escala MSQOL-54 se registou uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes com educação superior e com ensino básico e secundário(15). Noutro estudo baseado na escala MSQOL-54, os doentes com EM surto-remissão (EMSR), com um curso superior, obtiveram uma pontuação significativamente maior que os doentes com o ensino básico (8 anos de ensino), em 9 dos 16 domínios da escala. Os doentes com o ensino secundário (13 anos de ensino) também obtiveram uma QV significativamente maior que os doentes com ensino básico, mas em apenas 4 dos domínios(22). Mais anos de educação podem significar mais conhecimento e melhor capacidade de lidar com a doença, no entanto, Patti et al também encontraram um menor grau de incapacidade nos doentes com mais anos de escolaridade, o que pode ter influência nos resultados da QV(22).

A EM, quer pela incapacidade que causa, quer pelo estigma da doença, tem sido muitas vezes relacionada com um declínio na taxa de emprego desde o início da doença. Hakim et al descobriram que 53% dos doentes que estavam empregados por altura do diagnóstico, deixaram os seus trabalhos, e 37% dos doentes registaram uma diminuição do nível de vida como resultado direto da doença. A diminuição da taxa de emprego e do nível de vida está ainda relacionada com a maior severidade da sintomatologia(23). Este último fato é corroborado por um estudo europeu, que encontrou ainda uma transversalidade desse efeito entre todos os países europeus participantes no estudo(24). Por ser um problema comum entre os doentes, torna-se importante saber qual o impacto da empregabilidade na QV dos mesmos. Um estudo internacional mostrou que os doentes com EM que não trabalham referem pontuações significativamente inferiores em 8 das 10 dimensões da escala MusiQoL (exceções para a relação com familiares e amigos) e uma diminuição significativa nas componentes sumárias físicas e mentais da escala SF-36(11). Outros estudos, comprovam que os doentes que continuam empregados, têm uma QV significativamente superior aos doentes desempregados, com mais frequência nos domínios da função física(15, 16, 18, 22).

O estado conjugal é outro dos fatores que têm sido muitas vezes relacionados com a QV na EM. Papuc & Stelmasiak concluíram que os pacientes casados têm uma QV significativamente maior em relação aos que vivem sozinhos, com base nos resultados da escala WHOQOL-100(18). Outro estudo encontrou resultados semelhantes(11). Problemas na relação conjugal afetam a QV dos doentes na

maioria dos domínios da SF-36, principalmente na área da saúde mental e papel emocional(10). Casetta et al(16) e McCabe & McKern(17) não conseguiram encontrar diferenças significativas na QV entre os doentes que vivem com um companheiro e os que vivem sozinhos. Apesar dos resultados contraditórios, há consenso quanto à importância do suporte social na QV dos doentes(15).

### **3.3- Relação do apoio social com a qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla**

O conceito de apoio social (AS) refere-se ao grau em que as relações interpessoais correspondem a determinadas funções de suporte material, afetivo, emocional, informativo e de interação social positiva(25). Um estudo português estudou a associação do apoio social com as dimensões da QV, da escala SF-36, nos doentes com EM. Na amostra deste estudo, a média de AS dos doentes situou-se acima do ponto médio, o que indica que os doentes têm um bom nível de apoio social. Os resultados mostram que o AS tem uma associação positiva com a QV, superior à associação da idade, da escolaridade e da incapacidade com a QV. O apoio psicológico é o tipo de apoio com um efeito mais extenso sobre a QV, uma vez que se encontra associado com praticamente todas as dimensões da SF-36, exceto a dimensão da dor, dimensão essa que se encontra relacionada apenas com o AS material(25). Jaracz et al. também encontraram no seu estudo níveis elevados de AS entre os doentes com EM. Na análise bivariada, o AS correlacionou-se positivamente com a maioria dos domínios da escala MSQOL-54. No entanto, na análise de regressão múltipla a relação com o AS não foi significativa e, neste caso, a variável com maior poder preditor da QV foi o estado emocional. A associação do AS com a depressão era mais forte do que com a QV e, quando este fator foi excluído, o AS tornou-se um preditor independente do componente mental da QV, mas não do componente físico. Apesar disso, é necessário sublinhar que a maioria dos participantes do estudo tinha uma curta duração da doença e encontrava-se em fase de surto, o que pode sobrevalorizar a importância do estado emocional(26). O AS parece ter, assim, um impacto positivo na QV, mas outros fatores, como a depressão, podem influenciar negativamente esta relação. McCabe et al encontraram uma maior probabilidade de as mulheres procurarem AS, após o diagnóstico de EM, em relação aos homens e que os doentes que recebem um bom AS desde cedo, provavelmente vão ter, e manter, um maior nível de QV(27).

Outros fatores estudados, estão também relacionados com a relação com a família e a atitude dos cuidadores perante a doença. Fernández et al encontraram uma associação entre o doente viver em habitação própria e um nível superior de QV, na escala MusiQoL, exceto na dimensão das atividades da vida diária, onde está relacionado com pior QV, em comparação com os doentes que vivem em casa de conhecidos ou familiares. Nos dados da escala SF-36, no mesmo estudo, viver em casa de conhecidos ou familiares aparece relacionado com uma maior QV no componente mental e uma

menor QV no componente físico, o que pode estar relacionado com o facto de os doentes com maior incapacidade física terem uma maior necessidade de ajuda no dia-a-dia(11). Um estudo baseado na escala MSQOL-54, encontrou na atitude positiva dos cuidadores em relação à doença uma associação positiva com a QV nas funções social e sexual, da escala MSQOL-54(15).

### **3.4- Qualidade de vida na esclerose múltipla e as estratégias de lidar com a doença**

O conceito de *coping* (ou forma de lidar com a doença) mais aceite na bibliografia, define-o como “esforços cognitivos e comportamentais com o objetivo de dominar, reduzir ou tolerar as exigências internas ou externas que ameaçam ou ultrapassam os recursos pessoais”(28). Existem várias formas de lidar com a doença, de entre as quais se podem destacar duas estratégias distintas: estratégias focadas no problema, em que o indivíduo realiza esforços para superar a sua dificuldade, e estratégias focadas na emoção, associada com a regulação emocional(29).

McCabe & McKern compararam, no seu estudo, 5 estratégias diferentes: estratégia focada no problema, estratégia de enfrentamento positivo, distanciamento, *wishful thinking* e procura de AS. Foi possível observar que as estratégias de *coping* são os preditores da QV mais fortes entre os fatores estudados, sendo o *wishful thinking* o preditor mais forte de diminuição da QV. Neste estudo, as estratégias que se focam nos aspetos positivos e que procuram AS predizem níveis maiores de QV nos doentes com EM, enquanto a abordagem focada nos problemas tem pouca associação com os domínios da QV(17). No estudo de Goretti et al, os doentes com EM tendem a usar mais estratégias de evitamento e menos atitudes positivas e estratégias de atividade/planeamento, que a norma da população italiana. De acordo com os resultados deste estudo as atitudes positivas e de procura de AS parecem ser as estratégias que se relacionam mais positivamente com a QV global e mental(30). Noutro estudo, com 135 doentes com EM, foram identificados vários fatores que influenciam as formas de lidar com a doença: as mulheres tendem a utilizar mais estratégias emocionais que os homens, os doentes com EMPS também usam mais estratégias emocionais e doentes com maior duração de doença parecem usar menos estratégias instrumentais. As estratégias emocionais e estratégias paliativas foram associadas a uma diminuição da QV, principalmente nas dimensões psicossociais(29). McCabe et al estudaram a QV e as estratégias de lidar com a doença durante 2 anos. Descobriram que os doentes com EM, ao diagnóstico, têm níveis superiores de estratégias de apoio social/emocional e menores de estratégias de distanciamento que os controlos e que, com o passar do tempo, os doentes tendem a aumentar a utilização de estratégias de apoio social/emocional em relação aos controlos, e dentro do grupo dos doentes, a menor QV inicial esteve relacionada com maior aumento da utilização de estratégias de procura de apoio social. Foram também encontradas correlações positivas entre a QV

global e as estratégias de apoio social/emocional e de enfrentamento positivo e correlações negativas da QV global com a estratégia de *wishful thinking*(27).

Os resultados dos estudos existentes dão-nos pistas sobre como as estratégias em relação à doença devem ser trabalhadas, e quais as atitudes que devem ser desenvolvidas com os doentes, de modo a trazer o maior benefício e a melhor QV possível. Deste modo, deve ser privilegiado o desenvolvimento de atitudes positivas e ativas, enquanto os doentes com atitudes de evitamento devem ser alvo de atenção especial uma vez que poderão estar mais vulneráveis e ter uma maior propensão a ter um nível de QV baixo.

### **3.5- Relação da qualidade de vida na esclerose múltipla com os fatores clínicos**

A EM progride de várias formas diferentes em cada um dos seus 4 tipos e essas diferenças podem implicar diferentes impactos na QV. Para além dos 4 tipos descritos anteriormente alguns estudos incluem também a síndrome clínica isolada (SCI), que descreve o primeiro episódio neurológico, que dura pelo menos 24 horas e é causado por inflamação/desmielinização em pelo menos um local do SNC. Os estudos têm mostrado diferenças na QV entre os vários tipos da doença. Pakpour et al e Papuc & Stelmasiak encontraram níveis mais elevados de QV nos domínios da escala SF-36 e WHOQOL-100, respetivamente, nos doentes com EMSR do que nos doentes com EMPP ou EMSP(14, 18). Vários estudos têm resultados semelhantes e suportam a evidência de níveis superiores de QV nos casos de EMSR(26, 29).

No estudo de Alshubaili et al, a EMSR teve níveis de QV significativamente superiores que a EM progressiva em todos os domínios da escala MSQOL-54, exceto no papel emocional. Quando as variáveis foram sujeitas a uma análise covariada grande parte das diferenças relacionadas com o tipo de EM mostraram estar relacionadas com a depressão e grau de incapacidade, no entanto, as diferenças continuaram significativas nos domínios da vitalidade, funcionamento social e função sexual(15). Fernández et al encontraram uma associação entre a QV global da escala MusiQoL e o tipo de EM, registando níveis maiores de QV na SCI e inferiores na EMSP, na análise univariada, no entanto, na análise de regressão múltipla, não se registou associação com a QV global, nem com os componentes da escala SF-36(11).

Estes resultados parecem indicar que os casos de EM progressiva devem ser alvo de atenção especial no contexto clínico, no entanto, a relação entre o tipo de doença e a QV não parece ser linear, estando sujeita à interação com vários fatores, que devem ser tidos em conta na altura de avaliar o doente.

McCabe & McKern conseguiram encontrar uma relação fraca entre a idade de início da doença e de diagnóstico com a QV. O diagnóstico mais precoce está associado a níveis mais elevados de QV nos domínios subjetivo e objetivo das relações sociais e a idade de início da doença relaciona-se apenas com o domínio objetivo das relações sociais, nos homens. No que diz respeito às mulheres, nenhuma relação foi encontrada(17). Apesar de ser previsível que os doentes com início da doença mais precoce tivessem uma menor QV, estes resultados fazem pensar que talvez estes doentes se tenham ajustado à doença, o que justificaria a diminuição menos marcada que os doentes com início mais tardio.

Uma vez que a EM, quase sempre vai deixando marcas ao longo do tempo, é importante conhecer a relação da duração da doença com a QV dos doentes. Alshubaili et al descobriram uma correlação negativa pequena, mas significativa, entre a duração da doença e quase todos os domínios da escala MSQOL-54, exceto no papel físico, papel emocional e saúde mental(15). Pakpour et al associaram a maior duração da doença a uma diminuição das pontuações de todos os domínios da SF-36(14). Outro estudo, encontrou uma relação significativa entre os doentes com EMSR há mais de 2 anos e a diminuição da QV nos domínios da função física e função social, em relação aos doentes com até 2 anos de duração(31). Fernández, O. et al. encontraram uma relação entre uma melhor QV, na escala MusiQoL, e a menor duração de doença. Na escala SF-36, a duração mais longa da doença representa uma diminuição na componente física da escala. No entanto, quando foi realizada uma regressão múltipla, deixou de haver uma relação significativa entre a duração da doença e ambas as escalas mantendo-se, no entanto, a relação entre a incapacidade e a QV(11). Já Papuc & Stelmasiak, não encontraram qualquer correlação significativa entre a QV e a duração da doença(18). Estes resultados podem significar que a relação da duração da doença com a QV não é completamente independente, estando sujeita ao impacto de outros fatores como, por exemplo, o grau de incapacidade.

Os surtos, por serem o momento de manifestação da doença, são os principais responsáveis pelas dificuldades dos doentes. No trabalho de Fernández et al, melhor QV encontra-se correlacionada significativamente com um maior tempo desde o último surto tanto nos domínios da escala MusiQoL, como nos componentes físicos e mentais da escala SF-36(11). No estudo de Putzki et al com pacientes com EMSR, uma taxa de surtos alta, previamente ao início do tratamento, está associada a diminuição da QV(32). No entanto, um estudo não encontrou qualquer correlação da taxa de surtos anual com a QV(18). Ainda assim, aparentemente, a proximidade dos surtos e um maior número de surtos, está associado a uma pior QV, o que pode também estar relacionado com um aumento da incapacidade nestes casos.

### 3.6- Nível de incapacidade na esclerose múltipla e qualidade de vida

A relação entre a incapacidade provocada pela doença e a QV, tem sido extensamente estudada, utilizando-se principalmente a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), um método específico de estudar o grau de incapacidade relacionado com a EM, apresentando uma escala de 0 a 10, sendo 0 o exame neurológico normal e 10, morte devido à EM.

Papuc & Stelmasiak encontraram uma relação negativa geral entre a EDSS e a QV, com a correlação negativa mais forte nos domínios da QV global, física, ambiental, relações sociais e independência, do questionário WHOQOL-100. Embora, neste estudo, entre os grupos de doentes, o grupo com EDSS  $\leq 3,5$  seja o que apresenta melhor QV, não foram encontradas diferenças na QV global entre os grupos com incapacidade moderada (3,5-6,5) e avançada ( $>6,5$ )(18). Costa et al descobriram que a incapacidade é um preditor negativo da QV em relação à função física, papel físico, saúde geral e papel emocional, tendo por base a escala SF-36(25). Pakpour et al encontraram uma correlação negativa entre a EDSS e todas as dimensões da SF-36, sendo a mais significativa na função física e a menor na saúde mental(14). Outros estudos encontraram achados semelhantes(11, 16, 26, 29).

Delgado-Mendilivar et al estudaram 3 grupos de doentes com EM consoante a pontuação na EDSS: grupo 1 (0-3), grupo 2 (3,5-5,5) e grupo 3 ( $>6$ ). Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 nas dimensões, da escala SF-36, da função física e papel físico, entre o grupo 2 e 3 na função física e entre os grupos 1 e 3 na saúde geral, papel emocional, função física, papel físico e dor corporal. Os doentes do grupo 1 apresentavam maior afetação dos domínios da dor corporal e da vitalidade e os do grupo 3 dos domínios da função física e função social. O aumento da incapacidade parece afetar principalmente as áreas relacionadas com a saúde física em relação aos outros domínios da QV(33). Wynia et al num estudo desenhado para estudar as diferenças da incapacidade e QV em 5 anos, descobriram que o aumento da incapacidade e diminuição da QV foram mais pronunciados no grupo com menor grau de incapacidade (EDSS $<4,5$ ), enquanto nos outros grupos, não se encontraram perdas significativas na QV durante o período de 5 anos. No grupo com EDSS $<4,5$  verificou-se uma diminuição da QV em 3 dos 4 domínios, da escala WHOQOL-BREF, saúde física e autonomia, saúde psicológica e ambiente, não havendo alterações no domínio das relações sociais(34). Twork et al estudaram as diferenças na QV entre 3 grupos conforme o nível de incapacidade: grupo 1 (EDSS $\leq 4$ ), grupo 2 (EDSS 4,5-6,5) e grupo 3 (EDSS $\geq 7$ ). Encontraram uma correlação negativa tanto do componente físico como mental com o aumento do EDSS, no entanto, as diferenças entre os grupos 1 e 2 foram bastante superiores às encontradas entre os grupos 2 e 3(35). Estes resultados indicam que a relação entre a QV e o EDSS não é linear e que, a partir de determinado nível de incapacidade, deterioração adicional não leva a uma diminuição adicional da QV muito significativa.

No estudo de Alshubaili et al a incapacidade, juntamente com a depressão, foram responsáveis por, praticamente, todas as diferenças encontradas na QV entre a EMSR e a EM progressiva. Este facto mostra como a incapacidade é determinante na QV dos doentes(15). Também Patti et al encontraram pontuações no EDSS significativamente maiores nos doentes desempregados e com menores níveis de educação e o EDSS foi o fator preditor mais forte em ambos os componentes físico e mental da escala MSQoL-54, podendo ser responsável por grande parte do impacto do desemprego ou dos níveis de educação na QV(22).

### **3.7- Défice cognitivo na esclerose múltipla e qualidade de vida**

O papel do défice cognitivo na QV dos doentes com EM, na literatura, tem sido controverso. Fernández et al encontraram uma associação entre a QV reduzida e a presença de défice cognitivo, no índice global da escala MusiQoL(11). Outro estudo, encontrou um impacto negativo do défice cognitivo, no domínio das limitações mentais, da escala SEP 59(29). No estudo de Benito-León et al, todas as dimensões do questionário de QV FAMS, provaram estar significativamente correlacionadas com os 4 testes mentais utilizados, com a pior função cognitiva a levar à pior QV(36).

Glanz et al não encontraram diferenças significativas na QV entre os doentes (diagnosticados até 3 anos antes) com défices cognitivos ou sem défices. No entanto, após controlar a amostra para o efeito da depressão, foram encontradas associações ligeiras entre as pontuações nos testes de velocidade de processamento da informação, com o componente físico, da escala MSQLI(37).

Baumstarck-Barrau et al encontraram apenas uma correlação positiva significativa ligeira entre a pontuação nos testes neuropsicológicos e os domínios, da escala MusiQoL, de atividades da vida diária, sintomas, relações familiares e vida sexual e sentimental e correlação negativa com o domínio da rejeição, sem haver significância nos outros domínios. Não encontraram qualquer associação entre o índice global do MusiQoL e os subtestes neuropsicológicos(38). Outro estudo, utilizando a mesma escala, não encontrou diferenças na QV entre doentes com e sem défice cognitivo, exceto na dimensão sintomas, que obteve melhor pontuação nos doentes sem défice. Outra conclusão deste estudo, indica que os doentes com défice cognitivo conseguem responder com consistência e confiança aos questionários de QV autoadministrados, como o MusiQoL(39).

### **3.8- Impacto da depressão, ansiedade e fadiga na qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla**

A depressão tem sido muito estudada na EM, principalmente pela sua elevada prevalência que tem sido apontada por volta dos 15%-28%, ou superior, com taxas mais altas entre as mulheres e nos doentes com EDSS mais elevado(40-44), e é muitas vezes, considerada um dos principais determinantes da QV nesta patologia. Para além destes, também fatores como o tipo de doença, o tempo de doença, nível de escolaridade e a idade, podem ter algum impacto nos sintomas depressivos dos doentes(41, 42).

Papuc & Stelmasiak encontraram uma correlação negativa forte entre a QV e a depressão em 5 dos 6 domínios de QV da escala WHOQOL-100, sintomas que estavam presentes em 47,3% dos doentes. Através de análise de regressão linear, a depressão revelou-se um dos mais fortes preditores da QV, nos doentes com EM, juntamente com o nível de incapacidade e a fadiga(18). Montel & Bungener também encontraram uma relação forte, negativa, da depressão com a QV, em praticamente todos os domínios da escala SEP59(29). Outro estudo encontrou uma correlação negativa significativa entre os componentes físico e mental da escala MSQOL-54 e o grau de gravidade da depressão, na escala *Beck Depression Inventory* (BDI). Para além disso, ter sintomas depressivos, foi o preditor mais forte da QV dos doentes neste estudo(26). Alshubaili et al também encontraram um papel preditor significativo da depressão nos domínios da QV global, função social, dor e componentes sumários físico e mental, da escala MSQOL-54(15). Kargarfard et al encontrou uma relação significativa, e independente de fatores como a incapacidade física, entre a depressão, pelo BDI, e a QV, pela escala MSQOL-54, tanto nos componentes físicos e mentais, como nas dimensões da limitação do papel emocional, dor, bem-estar emocional, perceção da saúde, função cognitiva e angústia da doença(45). Alshubaili et al, num estudo que pretendia avaliar a associação de vários fatores com a QV na EM, descobriu que a depressão, juntamente com o nível de incapacidade, é um dos fatores com maior impacto na QV, numa análise multivariada, com uma relação significativa em 5 das 6 dimensões da escala WHOQOL-Bref, não sendo significativo na dimensão da QV geral(46). Kern et al num estudo com doentes com EMSR, observou uma correlação negativa entre a depressão e a QV, medida pela escala FAMS, mesmo após ajustar a amostra para o nível de incapacidade, apresentado a associação mais forte entre os fatores estudados(47). Vários estudos mostraram, igualmente, uma correlação negativa, forte e independente, entre os sintomas depressivos e a QV dos doentes com EM(36, 48, 49), com a depressão a ser um dos principais preditores da QV(50).

A depressão parece ser um dos principais determinantes da QV nos doentes com EM, que pela sua importância e elevada prevalência, deve ser tida em conta pelos clínicos, no momento da avaliação do doente, quer do ponto de vista preventivo como, quando detetada, deve ser rapidamente intervencionada pelas consequências negativas que tem na vida do doente.

A ansiedade na EM não tem sido tão estudada quanto a depressão, no entanto, os transtornos da ansiedade aparecem com uma elevada prevalência, que se situa entre os 25-41%(40), superior à encontrada na população saudável(42).

Montel & Bungener encontraram uma correlação negativa da ansiedade, com os domínios da dor, bem-estar emocional, angústia, funções cognitivas, bem-estar geral e sono da escala de QV SEP59(29). No estudo de Benito-León et al a presença de ansiedade também foi correlacionada negativamente com a QV, no questionário FAMS(36). Fruehwald et al encontraram uma correlação negativa entre quase todos os domínios da escala de QV utilizada e os sintomas de ansiedade(50).

A fadiga é muitas vezes apontada como um dos sintomas mais debilitantes da doença, afetando mais de 50% dos doentes(43, 45), estando presente em maior escala, por exemplo, na EM progressiva(45) e nos doentes em tratamento com Interferão(43).

Papuc & Stelmasiak encontraram uma correlação negativa forte entre a QV e a fadiga em 5 dos 6 domínios de QV da escala WHOQOL-100, estando a fadiga presente em 62,4% dos doentes. A fadiga mostrou ainda ser um dos maiores preditores da QV nos doentes(18). Kargarfard et al encontraram uma relação significativa e independente entre a fadiga, medida pela *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), e a QV, pela escala MSQoL-54, tanto nos componentes físicos e mentais, como nas dimensões da saúde física, limitação do papel físico e emocional, dor e perceção da saúde(45). Nogueira et al também encontraram uma associação estatisticamente significativa da dimensão da função física, da escala SF-36, com a fadiga(51). Outro estudo, para além de encontrar uma associação entre a fadiga e a QV, registou uma melhora da fadiga e da QV com um programa de fisioterapia de 4 semanas. Contudo, após 3 meses do fim da terapia, deixou de haver melhora(52). Amato et al também descobriram uma forte correlação negativa da fadiga com a QV, com um papel preditor importante, apenas ultrapassado pela depressão(49).

Parece consensual que a fadiga afeta uma parte significativa dos doentes e que tem um grande impacto na QV dos mesmos. Pelo facto de existirem estratégias que permitem melhorar os sintomas e, dessa forma, melhorar a QV, é importante os clínicos procurarem sintomas de fadiga nos doentes, de forma a poderem ter a melhor abordagem com os seus doentes.

### **3.9- Efeitos de outros sintomas específicos da esclerose múltipla na qualidade de vida dos doentes**

A dor atinge a população portuguesa com EM, com uma prevalência de 34%, sem relação significativa com a duração da doença ou o grau de incapacidade(53).

Seixas et al estudaram o impacto da dor nos doentes com esclerose múltipla e descobriu que a dor interfere significativamente com os domínios da atividade geral, estado de ânimo, trabalho, relações interpessoais e capacidade de diversão, 5 dos 7 domínios medidos pelo questionário Brief Pain Inventory (BPI).(53) Newland et al, num estudo com doentes com EMSR do sexo feminino, descobriram que a dor tem impacto na fadiga, na depressão e no sono, que contribuem para a diminuição da QV mental. Descobriram ainda uma correlação negativa entre a intensidade da dor, nos últimos 7 dias, e a QV física, não havendo correlação significativa para a QV mental(54).

Em relação às perturbações de sono, Trojan et al descobriram que os doentes com EM tinham mais perturbações do sono que a população controlo e encontrou uma associação negativa significativa entre os parâmetros de perturbação do sono na polissonografia com o componente mental da escala SF-36 e uma associação positiva dos parâmetros de melhor qualidade de sono com o componente mental da mesma escala. Não foi encontrada uma associação entre os parâmetros de sono e o componente físico da QV(55). Newland et al também encontraram uma correlação negativa entre a intensidade da perturbação do sono, usando a *General Sleep Disturbance Scale*, e a QV mental, havendo na perturbação do sono um papel preditivo da QV mental nestes doentes. Em relação à QV física foi encontrada uma relação negativa menor com a perturbação do sono(54).

A disfunção sexual é um problema encontrado frequentemente na EM. Tepavcevic et al encontraram a presença de, pelo menos, um sintoma de disfunção sexual em cerca de 85% dos doentes(56). O mesmo estudo descobriu, para as mulheres, uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a presença e o grau de disfunção sexual e todos os domínios de QV da MSQOL-54, exceto a dor, e para os homens uma correlação negativa nos domínios da saúde física, limitação do papel físico, função social, nível de stress e função sexual(56). No estudo de Nortvedt et al, os doentes com disfunção sexual tiveram níveis de QV significativamente inferiores em todos os domínios da escala SF-36, independentemente do grau de incapacidade, em relação aos doentes sem disfunção sexual(57).

As perturbações do trânsito intestinal são outros dos sintomas bastante frequentes na EM. Na amostra de doentes com EM, do estudo de Gulick, E., 85,8% dos doentes referiu obstipação, incontinência fecal ou ambas(58). No mesmo estudo, os doentes sem problemas do trânsito intestinal obtiveram melhor QV que os doentes com obstipação, e os dois grupos anteriores, obtiveram uma QV bastante superior que os doentes com incontinência fecal ou com incontinência e obstipação.

A incontinência urinária também afeta grande parte dos doentes. Forbes et al encontraram uma prevalência de 74% nos doentes com EM(10). Este estudo não conseguiu encontrar um efeito da incontinência urinária sobre a QV, independente do efeito da doença. Miller et al encontraram uma correlação fraca da disfunção da bexiga com a QV geral, física e psicossocial diminuída(59). Nortvedt et al descobriu que os doentes com EM, com maiores níveis de disfunção vesical, têm níveis inferiores de QV em todos os domínios da SF-36. No entanto, quando ajustado para a

incapacidade, apenas os domínios da função física, dor corporal, saúde geral e vitalidade, mantiveram diferenças significativas(57).

### **3.10- Efeitos da terapêutica na qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla**

As estratégias terapêuticas podem ter não só o efeito de controlar as exacerbações da doença, como de melhorar os sintomas e diminuir o impacto dos mesmos no dia-a-dia dos doentes.

Os fármacos modificadores da doença mais estudados são a classe dos IFN. No estudo de Alshubaili et al, os doentes em tratamento imunomodulador (IFN1a e IFN1b) tiveram níveis de QV tendencialmente superiores aos doentes que não fazem este tipo de tratamento. Uma das possíveis explicações poderá ser a diminuição da depressão e da incapacidade nos doentes com IFN em comparação com os que não fazem esse tratamento(46). Num estudo com doentes com EMSR, durante 2 anos, os doentes com baixa QV inicial, que não sofreram progressão da doença, que realizaram tratamento com IFN1a, registaram uma pequena melhora no componente físico da QV, em relação ao placebo, com o qual houve uma deterioração na QV, enquanto no componente psicossocial não houve diferenças(59). Jongen et al encontraram um aumento na QV, após 2 anos de tratamento com IFN1a, principalmente em doentes jovens com baixo nível de incapacidade(60). No entanto, outro estudo, não mostrou influência do tratamento com IFNB a curto prazo e, observou-se de facto, após 2 anos de observação, uma piora significativa nas dimensões relacionadas com a saúde mental, nos doentes que faziam tratamento com IFNB e uma piora, não significativa, nas dimensões físicas. Essa diferença aparentemente não se deve ao impacto da depressão e da fadiga como efeitos colaterais da terapia(61). Doentes com sintomas provocados pela terapêutica com IFN (síndrome gripal, diarreia, ideação suicida, fadiga, dispneia), parecem ter alguma diminuição da QV, no entanto, com pouca significância estatística, encontrada normalmente no domínio espiritual da escala WHOQOL - Bref(46).

Em relação a outra classe de modificadores da doença, o Acetato de Glatirâmer (AG), a quantidade de informação na bibliografia é menor. Existe alguma evidência de um impacto positivo deste fármaco, em alguns domínios da QV, e que a mudança de um IFN para o AG diminui a fadiga dos doentes(62). Em 12 meses, o AG também melhorou significativamente a QV em doentes que nunca tinham feito qualquer fármaco modificador da doença(63).

Em relação ao Natalizumab, estudos têm mostrado um efeito positivo tanto no componente físico como mental da QV(63, 64), e encontra-se uma diferença significativa em relação a doentes a receber um placebo(62).

Os corticosteroides são muito utilizados no tratamento agudo dos surtos da EM. Existe evidência de que o tratamento dos surtos com metilprednisolona melhora os domínios da QV da escala MSQOL-54(63). Um estudo, utilizando a escala SF-36, encontrou uma melhoria nos componentes físicos e mentais, com o tratamento com metilprednisolona, no entanto, esta diferença não foi significativa(62).

Transplante de células estaminais tem sido utilizado em alguns doentes refratários à terapêutica convencional. Guimarães et al encontraram uma melhoria significativa em todos os domínios da escala de QV utilizada, após 1 ano da realização de transplante de células estaminais autólogas, mas não logo após a alta hospitalar(65). Outros estudos, encontraram igualmente uma melhoria da QV pós-transplante(62).

Também o tratamento dos sintomas específicos da EM, parece ser importante na manutenção de uma boa QV nos doentes. Os sintomas mais tratados são a dor, espasticidade e perturbações do humor(62). Mesmo nos doentes em terapia modificadora da doença, tanto os sintomas como a QV, parecem melhorar com fármacos específicos para os sintomas(63).

A terapêutica não farmacológica também tem um papel importante na EM. Em relação fisioterapia, Delgado-Mendilívar et al descobriram uma melhoria da QV, nos doentes com EDSS>6, com a reabilitação, nos domínios do papel físico e emocional(33). Parece haver mais evidências que demonstram que a reabilitação física melhora a QV, mas que esse efeito vai diminuindo com o tempo após o fim da terapia(66). Holmøy et al estudaram a satisfação dos doentes e a auto-perceção de melhoria na QV, após uma estadia de 4 semanas num centro de reabilitação, e descobriram que mais de 85% dos doentes que responderam ao inquérito, atribuíram uma pontuação muito alta em relação ao benefício dessa estadia na QV geral e física(67).

### **3.11- Exercício físico e qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla**

O impacto do exercício físico nos doentes com EM tem sido objeto de interesse nos últimos anos. Stroud & Minahan observaram que os doentes que praticavam exercício (pelo menos 2 períodos de 30 minutos por semana) tinham níveis de QV, em todos os componentes da escala SF-36, significativamente superiores ao grupo que não praticava exercício, assim como menores níveis de depressão e fadiga(68). Também no estudo de Motl et al os doentes mais ativos fisicamente, registaram níveis superiores de QV, mas também menos sintomas de depressão, fadiga, ansiedade e dor e níveis superiores de AS, o que indica um papel indireto do exercício físico na QV(69). Turner et al, após controlar a amostra para variáveis demográficas e clínicas, encontraram uma associação

entre a prática de exercício com melhor QV física e mental e melhoria na função social(70). Dodd et al compararam os doentes num treino de resistência progressiva com os controlos, e concluíram que os doentes em treino melhoraram ligeiramente a QV no domínio físico(71). Outro estudo, com o mesmo tipo de exercício, encontrou resultados semelhantes, com a melhoria da QV a manter-se pelo menos 12 semanas após o fim do plano de treino(72). Rampello et al, estudaram o impacto de um treino aeróbico de 8 semanas, na capacidade física e QV dos doentes com EM e encontraram uma melhoria dos níveis de QV nos domínios do bem-estar emocional, energia e nível de stress, da escala MSQOL-54(73). Outros estudos, um com um plano de treino de 15 sessões de exercício em elíptica e outro com um plano de 12 sessões de passeadeira, 2 a 3 vezes por semana, em 6 semanas, encontraram resultados semelhantes aos anteriores(74-76). Também para o exercício aquático parece haver evidência de um impacto benéfico na QV dos doentes(77).

Tendo em conta estes resultados, parece ser positivo encorajar os doentes a praticarem exercício físico, de vários tipos, uma vez que existe um efeito benéfico, não só na QV diretamente, como em vários sintomas que também interagem com a QV.

# 4 - Casuística da esclerose múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira

Através da plataforma iMed®, foram retirados os dados sociodemográficos e clínicos registados de forma consistente nesta base de dados.

## 4.1- Dados sociodemográficos

Nesta base de dados encontram-se registados 79 doentes com esclerose múltipla, sendo 22 do sexo masculino (27,8%) e 57 do sexo feminino (72,2%). (Gráfico 1)

Estes dados encontram-se de acordo com o esperado, já que se encontra uma maior prevalência no sexo feminino, em relação ao masculino, ligeiramente superior à relação de 2:1 apontada para a população da Península Ibérica (5) e da proporção de 64% para 32% num estudo com a população portuguesa (3).

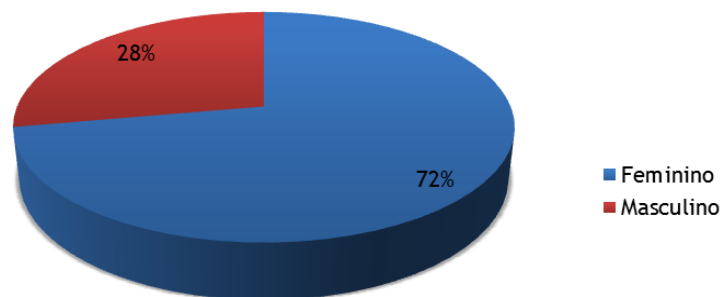


Figura 1 - Distribuição dos doentes de acordo com o sexo (n=79)

Dos 79 doentes com EM, 5 têm entre 20-29 anos (6,3%), 20 entre 30 e 39 anos (25,3%), 20 entre 40 e 49 anos (25,3%), 25 entre 50 e 59 anos (31,6%) e 9 com 60 anos ou mais (11,4%). (Gráfico 2)

Na bibliografia, a média de idades, na população de EM portuguesa, é de 47 anos (3) e em valores da Península Ibérica foi encontrada uma maior prevalência na faixa etária entre 35-49 anos, em alguns locais, e ligeiramente inferior em outros pontos da península (5), valor que se aproxima da distribuição etária encontrada.

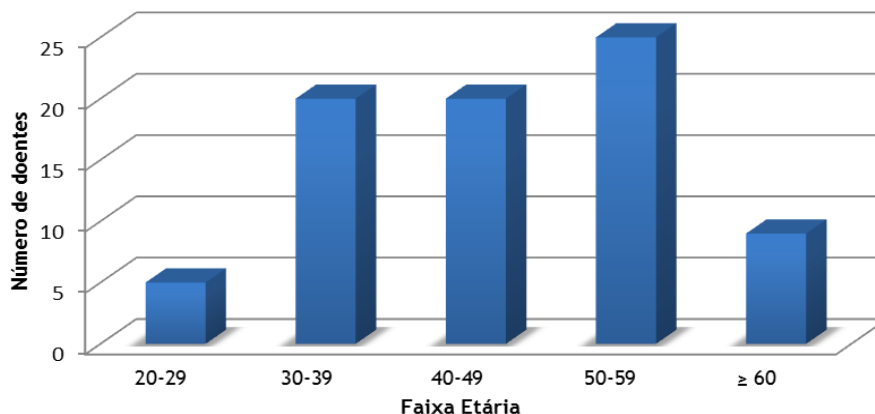


Figura 2 - Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária (n=79)

## 4.2- Dados clínicos

Em relação ao tipo de EM, 62 doentes apresentam EMSR (78,5%), 4 o tipo EMPP (5,1%), 4 o tipo EMSP (5,1%), 2 o tipo EMPR (2,5%) e 5 apresentam SCI (6,3%). Existem ainda 2 doentes, cujo tipo de doença não se encontra registado na base de dados. (Gráfico 3)

Estas proporções encontram-se de acordo com os dados encontrados na Península Ibérica para a EMSR, com valores um pouco abaixo do esperado para os restantes tipos de EM (5, 42), o que pode ser explicado pela inclusão do SCI nesta análise, que quando incluído se aproxima dos valores encontrados(11).

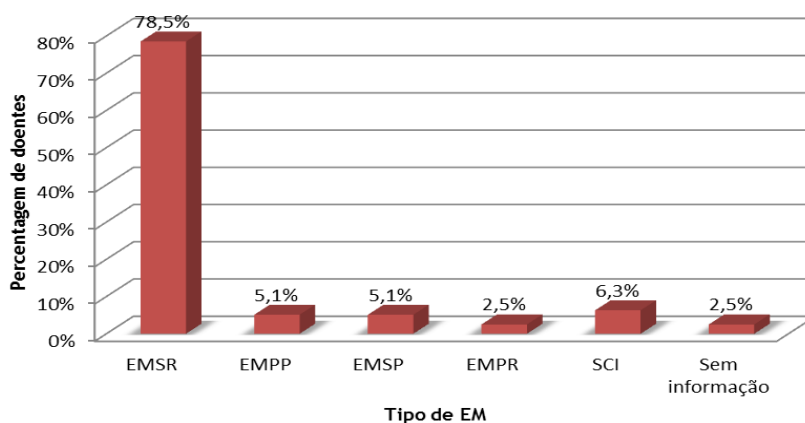


Figura 3 - Distribuição dos doentes de acordo com o tipo de Esclerose Múltipla (n=79)

Quanto à idade de início da doença, 6 doentes iniciaram os sintomas até aos 19 anos (7,6%), 27 doentes entre os 20 e os 29 anos (34,2%), 19 entre os 30 e os 39 anos (24,1%), 21 entre os 40 e os 49 anos (26,6%), 2 entre os 50 e os 59 anos (2,5%) e 2 com 60 anos ou mais (2,5%). Existem ainda 2 doentes, cuja idade de início da doença não se encontra registado na base de dados. (Gráfico 4)

Estudos portugueses e internacionais parecem ter resultados semelhantes, no que diz respeito à idade de início da doença(3, 24).

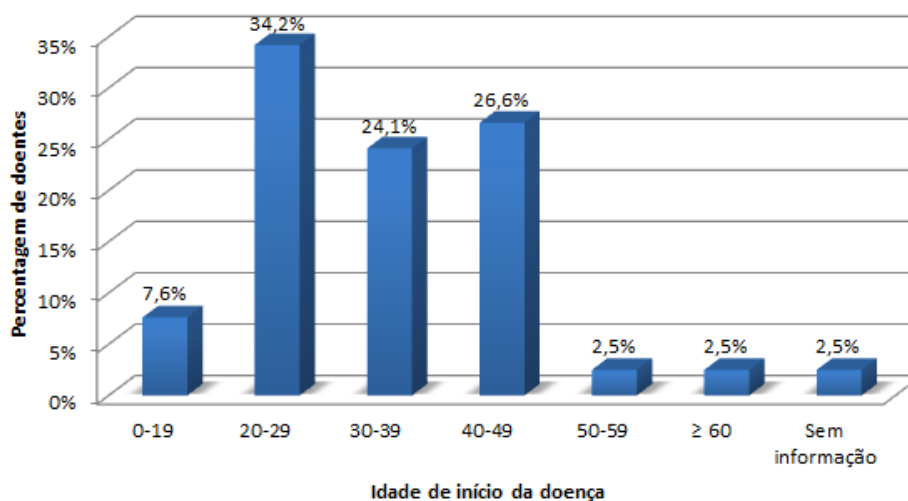


Figura 4 - Distribuição dos doentes de acordo com a idade de início da doença (n=79)

Em relação à duração da doença, 4 doentes têm a doença há menos de 2 anos (5,1%), 7 doentes entre 2 e 5 anos (8,9%), 24 doentes entre 5 e 10 anos (30,4%), 29 doentes entre 10 e 20 anos (36,7%), 9 doentes entre 20 e 30 anos (11,4%) e 4 doentes há mais de 30 anos (5,1%). Existem ainda 2 doentes, cuja duração da doença não se encontra registado na base de dados. (Gráfico 5)

A duração da doença no CHCB parece estar ligeiramente acima dos resultados encontrados em estudos internacionais (11), aproximando-se de dados para países como a Escócia (4), não se encontrando dados para a população portuguesa.

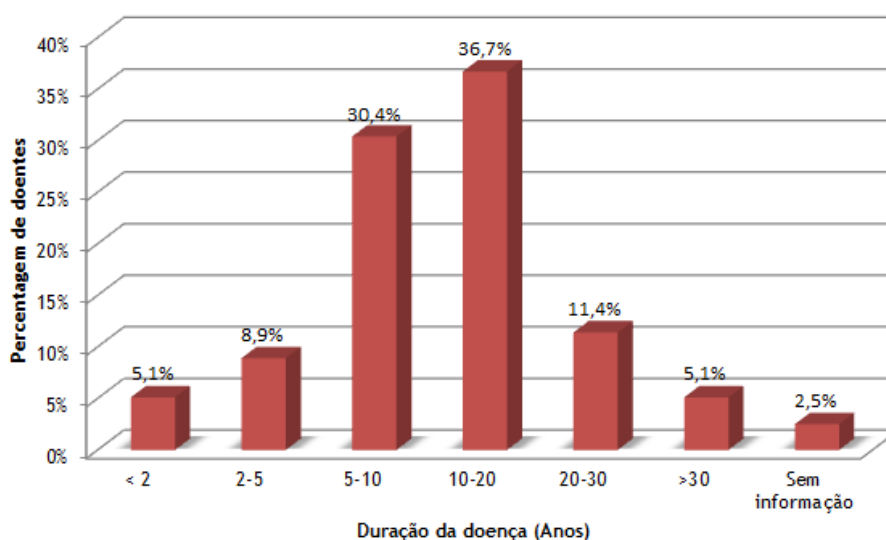
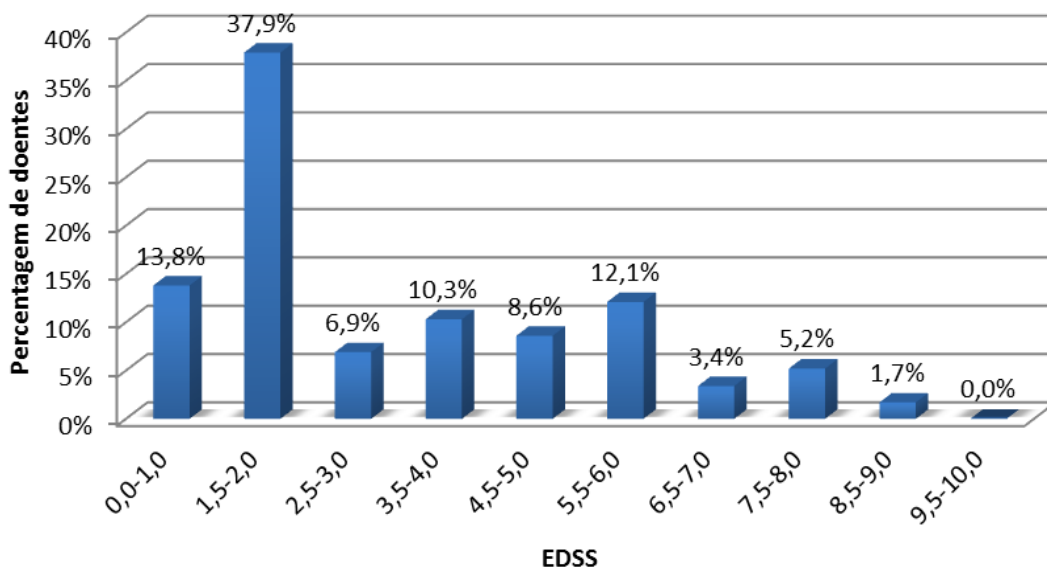


Figura 5 - Distribuição dos doentes de acordo com a duração da doença (n=79)

O nível de EDSS, é outro dos fatores registado frequentemente na base de dados. Pelo facto de haver vários doentes (21) sem registo de EDSS na última consulta, estes doentes foram excluídos desta análise. Assim, dos 58 doentes com informação relativa ao EDSS, 8 têm uma pontuação de 0 a 1 (13,8%), 22 de 1,5 a 2,0 (37,9%), 4 de 2,5 a 3 (6,9%), 6 de 3,5 a 4 (10,3%), 5 de 4,5 a 5 (8,6%), 7 de 5,5 a 6,0 (12,1%), 2 de 6,5 a 7 (3,4%), 3 de 7,5 a 8 (5,2%) e 1 de 8,5 a 9 (1,7%). (Gráfico 6)

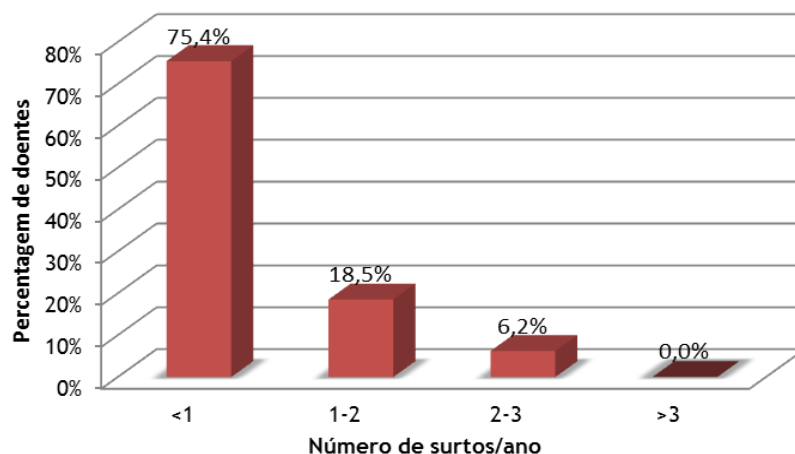
O nível de EDSS parece estar de acordo ou ser ligeiramente inferior à média da população internacional, em diferentes estudos, que está mais próxima da realidade nacional(11, 16, 24).



**Figura 6** - Distribuição dos doentes de acordo com o EDSS da última consulta (n=58)

Em relação à taxa de surtos por ano, também não havia informação de 14 dos doentes, pelo que estes doentes foram excluídos desta análise. Dos 65 doentes, 49 têm menos de um surto por ano (75,4%), 12 entre 1 e 2 surtos por ano (18,5%) e 4 entre 2 e 3 surtos por ano (6,2%). (Gráfico 7)

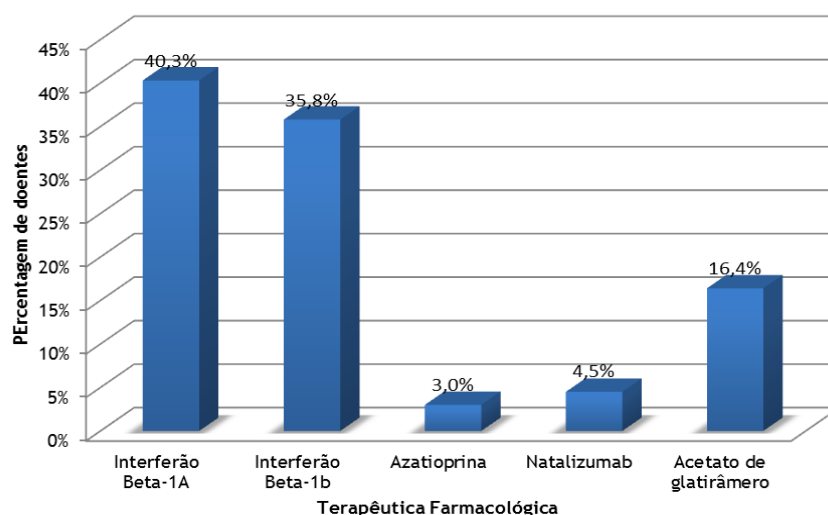
Um estudo com doentes com EMSR encontrou uma média de surtos inferior a 1/ano, semelhante ao encontrado nesta análise(18).



**Figura 7** - Distribuição dos doentes de acordo com a taxa de surtos por ano (n=65)

No que diz respeito à terapêutica farmacológica específica da EM, 66 doentes têm o registo desta terapêutica na base de dados. Desses, 27 doentes fazem tratamento com Interferão Beta-1a (40,3%), 24 doentes fazem tratamento com Interferão Beta-1b (35,8%), 2 doentes fazem tratamento com Azatioprina (3,0%), 3 doentes fazem tratamento com Natalizumab (4,5%) e 11 doentes fazem tratamento com Acetato de Glatirâmero (16,4%). De notar, que entre os 66 doentes, 1 fazia tratamento com Interferão Beta-1a e com Azatioprina. (Gráfico 8)

Estudos internacionais obtiveram percentagens muito próximas para o tratamento com Interferão Beta-1a, Interferão Beta-1b e Acetato de Glatirâmero(11). No total dos 79 doentes, pelo menos 61 doentes (77,2%) fazem uma terapia modificadora da doença, valor que está bastante acima das percentagens internacionais (20,6-52,4%)(24).



**Figura 8** - Distribuição dos doentes de acordo com a terapêutica farmacológica específica da esclerose múltipla (n=66)

## 5 - Conclusão

A EM tem um grande impacto na QV dos doentes e os estudos comprovam que estes doentes têm menor QV em relação à população geral e a doentes com várias patologias crónicas com grande impacto na vida dos doentes.

As características sociodemográficas parecem ter uma relação com a QV dos doentes, no entanto, algumas características como, por exemplo, o género, ainda não tem um papel muito claro nesta associação. Já a idade parece levar, com maior evidência, a uma diminuição da QV nos componentes físicos, embora, no que diz respeito à QV mental os doentes mais velhos pareçam ter níveis superiores do que os doentes ligeiramente mais novos. Outros fatores, como o nível de educação, a situação de emprego e o estado conjugal, têm um papel consensual na QV, estando o maior nível de escolaridade e o facto de os doentes terem um emprego, relacionados com aumento da QV em grande número de domínios da QV. Também os doentes que vivem com um companheiro apresentam melhor QV que os doentes que vivem sozinhos. Estes resultados devem alertar o clínico para quais os doentes em risco de ter uma diminuição da QV e a reforçar a tomada de medidas, como como modificar condições laborais ou assumir algum tipo de atividade, que possam ser benéficas para o doente.

No geral, os doentes com EM têm um bom AS, e este, está positivamente relacionado com a maioria dos domínios da QV. No entanto, fatores como a depressão, podem ter um impacto importante nesta relação.

Já as estratégias para lidar com a doença têm efeitos diferentes conforme a estratégia utilizada pelo doente, havendo um papel preditor forte nestes fatores. Enquanto o *wishful thinking*, estratégias emocionais e paliativas são preditores da diminuição da QV, as estratégias que se focam nos aspetos positivos e que procuram AS relacionam-se com níveis superiores de QV. Com base nestes resultados, o clínico deve privilegiar o desenvolvimento por parte do doente das atitudes mais benéficas para a QV.

Vários fatores clínicos estão relacionados com a QV. A evidência mostra que os doentes com EMSR têm melhor QV que os doentes com EM progressiva, embora uma parte dessas diferenças possa estar relacionada com a depressão e o grau de incapacidade. Já a relação entre a idade de início da doença e a QV, parece não ser muito significativa. Em relação à duração da doença, os resultados mostram que a maior duração está relacionada com a diminuição da QV, embora essa relação possa ser dependente de fatores como o grau de incapacidade. O número de surtos e o tempo desde o último surto também parecem relacionados negativamente com a QV.

A incapacidade parece ser um dos maiores preditores da QV na EM, com a QV a diminuir, em grande parte dos domínios, com o aumento do EDSS, mais significativa na QV física. Ainda assim, a relação entre a QV e o EDSS é não-linear e, a partir de determinado nível de incapacidade, deterioração adicional não parece levar a uma diminuição adicional significativa da QV.

O papel do défice cognitivo na QV dos doentes com EM, não tem sido tão consensual. No entanto, os resultados parecem apontar para um impacto negativo do défice cognitivo na QV, com uma relação mais forte ou mais fraca, conforme os estudos, em diferentes domínios.

Quanto à depressão, ansiedade e fadiga, os estudos são consensuais ao observarem um efeito negativo destes sintomas na QV. A depressão e a fadiga parecem, de facto, ser uns dos mais importantes determinantes da QV na EM, sendo importante tomar medidas clínicas para diminuir esses sintomas, de forma a conseguir o melhor benefício para o doente.

Outros sintomas muito prevalentes, como a dor, perturbações do sono, disfunção sexual, perturbações do trânsito intestinal e incontinência urinária, apresentam uma relação negativa com a QV dos doentes, tanto na presença como na intensidade dos mesmos. Dessa forma, o controlo desses sintomas, para além da doença em si, poderá ser benéfico para a QV dos doentes.

Em relação às estratégias terapêuticas, a terapêutica farmacológica, principalmente os fármacos mais estudados, os IFN, parecem ter um efeito positivo na QV. Contudo, alguns estudos não encontraram essa relação e, os efeitos secundários da medicação podem mesmo ter um efeito deletério sobre a QV. Outras terapêuticas, como o transplante de células estaminais, também apresentam uma melhoria da QV, algum tempo depois do procedimento. O tratamento dos sintomas específicos da EM, também parece ser importante na manutenção de um bom nível de QV. Também a reabilitação física mostrou ter um impacto positivo na QV dos doentes.

Quanto ao exercício físico, os estudos existentes com diferentes tipos de atividade física, são consensuais no impacto positivo da prática dos mesmos, em grande parte dos domínios da QV, tal como menores níveis de sintomas como depressão, fadiga, ansiedade e dor. Com base nestes resultados, a prática de exercício físico deve ser encorajada pelos clínicos, sempre que possível.

Em relação à casuística da EM no CHCB, os valores observados encontram-se bastante próximos dos dados da bibliografia. Nestes doentes, a QV não é avaliada e registada por rotina e, tendo em conta que há aspetos da QV que não são completamente avaliados pelas escalas já aplicadas, uma vez que a QV sofre a interação de diversos fatores, seria importante fazer essa avaliação.

## 5.1- Perspetivas futuras

Para o futuro, é de todo o interesse manter a base de dados de doentes de EM sempre atualizada, introduzindo os doentes novos e registando todas as ocorrências. Esta base de dados, para além de ser útil na prática clínica, por dar uma visão transversal do doente, facilita a recolha da informação clínica e a análise dos dados, e está disponível online em muitos centros mundiais reconhecidos pelo tratamento da EM.

É importante monitorizar muito bem estes doentes, por ser uma doença difícil de prever, desgastante e prolongada, e dar atenção a todas as alterações clínicas ou sociodemográficas, de forma a proporcionar ao doente a melhor intervenção e o melhor benefício possível.

No contexto desta monitorização é importante começar a aplicar questionários de QV nos doentes do CHCB, registando essa informação de forma regular, e estudar a QV nesta população, comparando com dados nacionais e internacionais, como forma de avaliar os cuidados prestados aos doentes.

## 6 - Bibliografia

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill.; 2012.
2. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Abuse. Neurological disorders : public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. Machado A, Valente F, Reis M, Saraiva P, Silva R, Martins R, et al. Esclerose múltipla: implicações sócio-económicas. *Acta Med Port.* 2010;23(4):631-40.
4. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International review of psychiatry.* 2010;22(1):2-13.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2006 Jul;13(7):700-22.
6. Harrison TR, Hauser SL, Josephson SA. Harrison's neurology in clinical medicine. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
7. Ropper AH, Adams RD, Victor M, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition: McGraw-Hill Education; 2009.
8. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties 1998. 1569-85 p.
9. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability and rehabilitation.* 2003 Dec 2;25(23):1291-303.
10. Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation.* 2006 Jan;20(1):67-78.
11. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P, MusiQo Lsg. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Multiple sclerosis.* 2011 Oct;17(10):1238-49.
12. Fuvesi J, Bencsik K, Losonczy E, Friczka-Nagy Z, Matyas K, Meszaros E, et al. Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences.* 2010 Jun 15;293(1-2):59-64.
13. Bossola M, Murri R, Onder G, Turriziani A, Fantoni M, Padua L. Physicians' knowledge of health-related quality of life and perception of its importance in daily clinical practice. *Health and quality of life outcomes.* 2010;8:43.
14. Pakpour AH, Yekaninejad MS, Mohammadi NK, Molsted S, Zarei F, Patti F, et al. Health-related quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis: a cross-cultural study. *Neurologia i neurochirurgia polska.* 2009 Nov-Dec;43(6):517-26.
15. Alshubaili AF, Ohaeri JU, Awadalla AW, Mabrouk AA. Quality of life in multiple sclerosis: a Kuwaiti MSQOL-54 experience. *Acta neurologica Scandinavica.* 2008 Jun;117(6):384-92.

16. Casetta I, Riise T, Wamme Nortvedt M, Economou NT, De Gennaro R, Fazio P, et al. Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2009 Nov;15(11):1339-46.
17. McCabe M, McKern S. Quality of Life and Multiple Sclerosis: Comparison Between People with Multiple Sclerosis and People from the General Population. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2002 Dec 01;9(4):287-95.
18. Papuc E, Stelmasiak Z. Factors predicting quality of life in a group of Polish subjects with multiple sclerosis: accounting for functional state, socio-demographic and clinical factors. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012 May;114(4):341-6.
19. Hincapie-Zapata ME, Suarez-Escudero JC, Pineda-Tamayo R, Anaya JM. [Quality of life in multiple sclerosis and other chronic autoimmune and non-autoimmune diseases]. *Revista de neurologia*. 2009 Mar 1-15;48(5):225-30. Calidad de vida en esclerosis multiple y otras enfermedades cronicas autoinmunes y no autoinmunes.
20. Dilorenzo TA, Halper J, Picone MA. Quality of life in MS: does aging enhance perceptions of mental health? *Disability and rehabilitation*. 2009;31(17):1424-31.
21. Hopman WM, Harrison MB, Coo H, Friedberg E, Buchanan M, VanDenKerkhof EG. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic diseases in Canada*. 2009;29(3):108-16.
22. Patti F, Pozzilli C, Montanari E, Pappalardo A, Piazza L, Levi A, et al. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2007 Jul;13(6):783-91.
23. Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, et al. The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disability and rehabilitation*. 2000 Apr 15;22(6):288-93.
24. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006 Aug;77(8):918-26.
25. Costa DC, Sa MJ, Calheiros JM. The effect of social support on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012 Feb;70(2):108-13.
26. Jaracz K, Pawlak M, Gorna K, Kolcz B, Woloszyn D, Kozubski W. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2010 Jul-Aug;44(4):358-65.
27. McCabe MP, Stokes M, McDonald E. Changes in quality of life and coping among people with multiple sclerosis over a 2 year period. *Psychology, health & medicine*. 2009 Jan;14(1):86-96.
28. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer Pub. Co.; 1984. xiii, 445 p. p.
29. Montel SR, Bungener C. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2007 Apr;13(3):393-401.
30. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009 Feb;30(1):15-20.

31. Robinson D, Jr., Zhao N, Gathany T, Kim LL, Cella D, Revicki D. Health perceptions and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline data from an international clinical trial. *Current medical research and opinion*. 2009 May;25(5):1121-30.
32. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009 Jun;16(6):713-20.
33. Delgado-Mendilivar JM, Cadenas-Diaz JC, Fernandez-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. [A study of the quality of life in cases of multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2005 Sep 1-15;41(5):257-62.
34. Wynia K, van Wijlen AT, Middel B, Reijneveld SA, Meilof JF. Change in disability profile and quality of life in multiple sclerosis patients: a five-year longitudinal study using the Multiple Sclerosis Impact Profile (MSIP). *Multiple sclerosis*. 2012 May;18(5):654-61.
35. Twork S, Wiesmeth S, Spindler M, Wirtz M, Schipper S, Pohlau D, et al. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:55.
36. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002 Sep;9(5):497-502.
37. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2010 Mar 15;290(1-2):75-9.
38. Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Reuter F, Klemina I, Aghababian V, Pelletier J, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC neurology*. 2011;11:17.
39. Baumstarck K, Pelletier J, Aghababian V, Reuter F, Klemina I, Berbis J, et al. Is the concept of quality of life relevant for multiple sclerosis patients with cognitive impairment? Preliminary results of a cross-sectional study. *PloS one*. 2012;7(1):e30627.
40. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *The Psychiatric clinics of North America*. 2007 Dec;30(4):803-17.
41. Beal CC, Stuifbergen AK, Brown A. Depression in multiple sclerosis: a longitudinal analysis. *Archives of psychiatric nursing*. 2007 Aug;21(4):181-91.
42. Silva AM, Vilhena E, Lopes A, Santos E, Goncalves MA, Pinto C, et al. Depression and anxiety in a Portuguese MS population: associations with physical disability and severity of disease. *Journal of the neurological sciences*. 2011 Jul 15;306(1-2):66-70.
43. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss medical weekly*. 2007 Sep 8;137(35-36):496-501.
44. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Multiple sclerosis*. 2000 Apr;6(2):115-20.

45. Kargarfard M, Eetemadifar M, Mehrabi M, Maghzi AH, Hayatbakhsh MR. Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012 Mar;19(3):431-7.
46. Alshubaili AF, Awadalla AW, Ohaeri JU, Mabrouk AA. Relationship of depression, disability, and family caregiver attitudes to the quality of life of Kuwaiti persons with multiple sclerosis: a controlled study. *BMC neurology*. 2007;7:31.
47. Kern S, Schrempf W, Schneider H, Schultheiss T, Reichmann H, Ziemssen T. Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Multiple sclerosis*. 2009 Jun;15(6):752-8.
48. Morales R, Morales N, Coronetti F, Fenelon S, Pinto R, Silva C. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. Sao Paulo, Brasil: Academia Brasileira de Neurologia; 2007. 7 p.
49. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple sclerosis*. 2001 Oct;7(5):340-4.
50. Fruehwald S, Loeffler-Statka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001 Nov;104(5):257-61.
51. Nogueira LA, Nobrega FR, Lopes KN, Thuler LC, Alvarenga RM. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009 Sep;67(3B):812-7.
52. Smedal T, Beiske AG, Glad SB, Myhr KM, Aarseth JH, Svensson E, et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with health-related quality of life and physical performance. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011 Jan;18(1):114-20.
53. Seixas D, Galhardo V, Sá MJ, Guimarães J, Lima D. Dor na esclerose múltipla: caracterização de uma população Portuguesa de 85 doentes. *Acta Med Port*. 2009;22(3):233-40.
54. Newland PK, Naismith RT, Ullione M. The impact of pain and other symptoms on quality of life in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2009 Dec;41(6):322-8.
55. Trojan DA, Kaminska M, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Da Costa D, et al. Polysomnographic measures of disturbed sleep are associated with reduced quality of life in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2012 May 15;316(1-2):158-63.
56. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2008 Sep;14(8):1131-6.
57. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Multiple sclerosis*. 2001 Aug;7(4):231-5.
58. Gulick EE. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *International journal of nursing studies*. 2011 Sep;48(9):1066-70.

59. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon  $\beta$ -1a. *Multiple sclerosis*. 2011 Jun;17(6):734-42.
60. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, Zwanikken C, Lemmens W, Borm G, et al. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *Journal of neurology*. 2010 Apr;257(4):584-9.
61. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, Bellacosa A, Pellegrini F, Plasmati I, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4:96.
62. Kargiotis O, Paschali A, Messinis L, Papathanasopoulos P. Quality of life in multiple sclerosis: effects of current treatment options. *International review of psychiatry*. 2010;22(1):67-82.
63. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies. *The American journal of managed care*. 2011 May;17 Suppl 5 Improving:S146-53.
64. Brandes DW, Shaya FT, Pill MW. Quantifying the role of natalizumab in health and economic outcomes in multiple sclerosis. *The American journal of managed care*. 2010 Jun;16(6 Suppl):S171-7.
65. Guimaraes FA, Oliveira-Cardoso EA, Mastropietro AP, Voltarelli JC, Santos MA. Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2010 Aug;68(4):522-7.
66. Terre-Boliart R, Orient-Lopez F. [Rehabilitation therapy in multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2007 Apr 1-15;44(7):426-31. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis multiple.
67. Holmoy T, Hanssen KT, Beiske AG. Patient satisfaction in rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2012 Mar 6;132(5):523-6.
68. Stroud NM, Minahan CL. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health and quality of life outcomes*. 2009;7:68.
69. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychology, health & medicine*. 2009 Jan;14(1):111-24.
70. Turner AP, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Exercise and quality of life among people with multiple sclerosis: looking beyond physical functioning to mental health and participation in life. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009 Mar;90(3):420-8.
71. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple sclerosis*. 2011 Nov;17(11):1362-74.

72. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple sclerosis*. 2010 Apr;16(4):480-90.
73. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Physical therapy*. 2007 May;87(5):545-55.
74. Huisinga JM, Filipi ML, Stergiou N. Elliptical exercise improves fatigue ratings and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development*. 2011;48(7):881-90.
75. Wier LM, Hatcher MS, Triche EW, Lo AC. Effect of robot-assisted versus conventional body-weight-supported treadmill training on quality of life for people with multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development*. 2011;48(4):483-92.
76. Pilutti LA, Lelli DA, Paulseth JE, Crome M, Jiang S, Rathbone MP, et al. Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011 Jan;92(1):31-6.
77. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2012 Oct;93(10):1701-8.