



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Casuística da Esclerose Múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira entre os anos de 2005 e 2015

Hilário dos Ramos Quaresma Alcântara

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

Orientador: Professora Doutora Maria Luiza Rosado

Covilhã, maio de 2016

Dedicatória

À minha mãe,

Victória dos Ramos Vila Nova.

Agradecimentos

Quero agradecer a minha orientadora, Dra. Luiza Rosado, pela orientação e apoio que me tem prestado na realização desta dissertação.

Agradeço igualmente ao Professor Jorge Gama pela análise estatística, aos técnicos de laboratório de neurofisiologia, Cláudia Santos e Nuno Vicente, pela colaboração e apoio na colheita dos dados.

Pretendo ainda agradecer aos responsáveis do Centro de Investigação Clínica, em especial a Sr.^a Márcia Ascensão pela ajuda na pesquisa bibliográfica.

Agradeço ainda aos meus amigos, Jamilson Escrivanes e Josimar Fonseca, Yara Andrade e Rui Miguel Sousa por estarem de alguma forma sempre presentes.

Resumo

Introdução: A Esclerose Múltipla é um dos distúrbios neurológicos mais comuns. Em muitos países é a principal causa de incapacidade não traumática em adultos jovens. Trata-se de uma doença autoimune do Sistema Nervoso Central, caracterizada por inflamação crónica, desmielinização, gliose e perda neuronal. É aproximadamente três vezes mais comum em indivíduos do sexo feminino em relação aos do sexo masculino. A idade no início da doença tipicamente situa-se entre os 20 e os 40 anos. No entanto, em cerca de 10 % dos casos, esta ocorre antes dos 18 anos e numa pequena percentagem antes dos 10 anos. Quando a esclerose múltipla surge depois dos 50 anos, é denominada esclerose múltipla de início tardio, ocorrendo em cerca de 5% da população

Metodologia: foi feito um estudo observacional transversal usando a base de dados iMed® do Centro Hospitalar Cova da Beira.

Resultados: a amostra é composta de 108 doentes, sendo que 77 são do sexo feminino e 31 do sexo masculino, com idade compreendida entre os 19 e os 82 anos, e com média situada nos 48,35 anos. Encontrou-se uma maior prevalência da doença no sexo feminino com uma relação mulher/homem de 2,48:1. A média da idade aquando do início da doença é ligeiramente superior no sexo masculino (36,18) em relação ao feminino (33,97). Estas não são significativamente diferentes ($p=0,354$). Os sintomas inaugurais mais prevalentes nesta população são os distúrbios motores (40,7%) e visuais (33,3%). Quanto ao curso da doença 70,4% dos nossos doentes possuem EMSR, 14,8% EMSP, 6,5% EMPP e 1,9% EMPR. A Expanded Disability Status Scale nesta população tem valores compreendidos entre 0 e 9 com média de 2,091. Doentes que tiveram um curso progressivo inaugural têm a média da idade no início da doença significativamente superior ($p=0,00215$) aos que não tiveram. Embora 9 dos nossos doentes tiveram esclerose múltipla de início tardio, apenas 2 tiveram progressão de início.

Conclusão: conclui-se que as características da nossa população e as variáveis em estudo não são muito diferentes daquelas observadas em estudos internacionais. A exceção a essa generalização é a maior frequência de esclerose múltipla de início tardio em comparação com outros estudos internacionais.

Palavras-chave

Esclerose Múltipla; doença desmielinizante; epidemiologia

Abstract

Background: Multiple sclerosis is one of the world's most common neurological disorders. In many countries, it is the leading cause of non-traumatic disability in young adults. It is an autoimmune disease of the Central Nervous System characterized by chronic inflammation, demyelination, gliosis, and neuronal loss. The disease is approximately threefold more common in women than men. The age of onset is typically between 20 and 40 years. Approximately 10% of cases begin before age 18 years of age, and a small percentage of cases begin before the age of 10 years. While multiple sclerosis onset after the age of 50, termed late-onset multiple sclerosis occurs in approximately 5% of the population.

Methodology: We conducted this cross-sectional observational study using medical records on iMed® data base of Centro Hospitalar Cova da Beira.

Results: The sample is composed by 108 patients, 77 women and 31 men. The age range was between 19 and 82 years, with mean in 48,35 years. We found a higher prevalence of the disease in women with a woman /man ratio of 2.48: 1. The mean age at the onset of the disease is slightly higher in males (36.18) compared to females (33,97). These are not significantly different between the two groups ($p = 0.354$). The first most common symptoms in this population are motor (40,7%) and visual (33.3%) disturbances. As for the course of the disease 70.4% of our patients have RRMS, 14.8% SPMS, 6.5% PPMS and PRMS 1.9%. The Expanded Disability Status Scale in this population have values between 0 and 9 with a mean of 2,091. Patients who had an inaugural progressive course have the average age at onset of disease significantly higher ($p= 0.00215$) to those who had not. Although 9 of our patients had late onset multiple sclerosis, only 2 had early progression.

Conclusion: It is concluded that the characteristics of our population and the variables studied are not very different from those observed in international studies. The exception to this generalization is the highest frequency of EMIT compared to other international studies.

Keywords

Multiple Sclerosis; demyelinating disease; epidemiology

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
1.1.1. Objetivo geral	2
1.1.2. Objetivo específico	2
2. Metodologia	3
2.1. Desenho do estudo	3
2.2. Critérios de inclusão	3
2.3. Critérios de Exclusão	3
2.4. Composição da amostra	3
2.5. Análise de dados e métodos estatísticos	3
3. Resultados	5
4. Discussão	11
4.1. Discussão dos resultados	11
4.2. Limitações e pontos positivos do estudo	14
Conclusão	15
Referências Bibliográficas	17
Anexos	21
Anexo 1 - Autorização do Concelho de Administração do CHCB	21
Anexo 2- Declaração do orientador	22

Lista de Figuras

Figura 1- Distribuição dos doentes de acordo com a área de residência	5
Figura 2- Distribuição dos doentes por faixa etária.....	6
Figura 3- Terapêutica na última consulta, n=84	9
Figura 4- Distribuição dos doentes pela duração da doença	10

Lista de Tabelas

Tabela 1-Distribuição de doentes pelo sexo	5
Tabela 2- Seguimento na Consulta de Desmielinizantes do CHCB	5
Tabela 3- Distribuição de doentes por idades no início da doença	6
Tabela 4- Relação entre a idade no começo da doença e o sexo	7
Tabela 5-Apresentação clínica	7
Tabela 6- Distribuição dos doentes pelo curso da doença	7
Tabela 7- Progressão de início e idade no começo da doença	8
Tabela 8-Relação entre progressão de início e idade no começo da doença	8
Tabela 9- EDSS na última consulta	9

Lista de Acrónimos

EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
EBV	Vírus Epstein-Barr
EMSR	Esclerose Múltipla Surto remissão
EMSP	Esclerose Múltipla secundaria progressiva
EMPP	Esclerose Múltipla primaria progressiva
EMPR	Esclerose Múltipla primaria remitente
EMIT	Esclerose Múltipla de início tardio
SCI	Síndrome Clínico Isolado
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
Relação M/H	Relação Mulher/ Homem
c.D	Consulta de Desmielinizantes
EDSS	Expanded Disability Status Scale
Tab	Tabela
Fig	Figura

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é um dos distúrbios neurológicos mais comuns. Em muitos países é a principal causa de incapacidade não traumática em adultos jovens¹. Trata-se de uma doença autoimune do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada por inflamação crónica, desmielinização, gliose e perda neuronal. É aproximadamente três vezes mais comum em indivíduos do sexo feminino em relação aos do sexo masculino. A idade no início da doença, tipicamente, situa-se entre os 20 e os 40 anos². No entanto, em cerca de 10 % dos casos, esta ocorre antes dos 18 anos e numa pequena percentagem antes dos 10 anos². Quando a EM surge depois dos 50 anos, é denominada Esclerose múltipla de início tardio (EMIT), ocorrendo em cerca de 5% da população³

Até o momento não se sabe o que origina a doença. Vários fatores de risco foram implicados incluindo, infeção por EBV, tabaco, baixa exposição solar e vitamina D, região geográfica^{26,27}. A incidência da doença é menor nas regiões equatoriais do mundo em comparação as regiões no extremo norte ou mais austrais. A EM está presente em todas as regiões do globo e em todas etnias, mas as suas taxas variam amplamente⁴. A maior prevalência é encontrada nas ilhas Orkney, na Escócia (250 per 100,000). Na América do Norte, Norte da Europa e Sul da Austrália a prevalência é de 0,1-0,2%, contrastando-se com as regiões tropicais (Ásia, África equatorial, Médio oriente), onde chega a ser 10 a 20 vezes menor².

Pessoas com outras doenças autoimunes nomeadamente diabetes tipo 1, patologias da tiroide, doença inflamatória intestinal têm um risco ligeiramente aumentado para desenvolver a EM⁵.

Embora a EM não seja considerada um distúrbio hereditário, pessoas com um parente ou irmão com a doença têm 2,5-5% de probabilidade de desenvolver a doença. No caso de gémeos monozigóticos, essa probabilidade aumenta para 35%⁴.

As manifestações clínicas são extremamente variadas e dependem da localização e da gravidade da lesão no SNC. Como sintomas iniciais mais comuns, os doentes podem apresentar-se com distúrbios sensoriais, distúrbios visuais, e fraqueza dos membros. Outros sintomas incluem dor, paralisia facial, queixas urinárias, etc².

A evolução clínica pode ser imprevisível, variando desde uma condição benigna até uma doença rapidamente incapacitante, requerendo profundos ajustes no estilo de vida².

Na literatura estão descritos quatro tipos de evolução clínica da EM: Surto/Remissão (EMSR); Secundária Progressiva (EMSP); Primária Progressiva (EMPP) e Progressiva Remitente (EMPR). Aquando do diagnóstico, 85% dos doentes têm EMSR, 10% EMPP e 5% EMPR^{1,2}. Estima-se que 80% dos doentes que preenchem os critérios de EMSR, desenvolverão a EMSP¹.

De acordo com os dados atuais, estima-se que 2,5 milhões de pessoas são afetadas por EM².

Relativamente à realidade portuguesa, encontram-se diagnosticados mais de 8.000 casos⁶. Na região centro, de acordo com o estudo EMCoDe⁷, a prevalência de EM auto referida é de 18,6%.

A sobrevida dos doentes com EM tem estado a aumentar. Contudo, estes doentes vivem cerca de 7 anos menos que a população em geral⁸. Se não tratados, mais de 30% dos doentes irão desenvolver incapacidade física significativa dentro de 20-25 anos após o início da doença⁴.

Várias co-morbilidades estão independentemente associadas ao perigo de morte, incluindo a doença cardíaca isquémica, depressão, diabetes e doença pulmonar crónica⁸.

As principais causas de morte em doentes com EM são: doenças infecciosas, outras doenças do SNC que não EM, doenças do sistema respiratório, suicídio, paragem cardiorrespiratória, doenças cardiovasculares, cancros e patologias digestivas^{4,9,28}.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo geral

Avaliar a casuística da EM no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) entre os anos 2005 e 2015 e compará-la com a literatura.

1.1.2. Objetivo específico

1. Cruzar as diversas variáveis estudadas entre si e comparar os resultados com a literatura existente.

2. Metodologia

2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, cuja população é composta por doentes seguidos na consulta de Desmielinizantes (c.D) do CHCB entre os anos de 2005 e 2015. Os dados foram recolhidos a partir da Base de dados de doentes com EM (iMed®) e complementados, sempre que necessário, pela consulta dos processos clínicos desses doentes.

2.2. Critérios de inclusão

Ter EM diagnosticado e ser seguido na c.D.

2.3. Critérios de Exclusão

Diagnósticos alternativos, inexistência de registos médicos quer no iMed® quer nos processos clínicos.

2.4. Composição da amostra

Da amostra recolhida foram identificados 108 casos dos quais foram estudados dados demográficos (idade, sexo, estado civil e profissão), primeiras manifestações clínicas, o quadro clínico mais comum, os exames mais relevantes e o curso da doença.

O protocolo de investigação foi proposto à Comissão de Ética do CHCB bem como ao Presidente do Conselho de Administração do CHCB e ao diretor do Serviço de Neurologia do CHCB tendo sido aprovado permitindo o desenvolvimento do estudo (Anexo 1).

2.5. Análise de dados e métodos estatísticos

Foi feita a estatística descritiva usando as folhas de cálculo do excel e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22. A estatística inferencial foi feita usando o SPSS.

Para correlacionar as variáveis idade no início da doença e o sexo utilizou-se o teste-t de Student a um intervalo de confiança a 95% com um nível de significância de 5%.

Na definição de EMIT usou-se como *cutoff* idade superior a 50 anos. Para correlacionar as variáveis progressão de início e idade de início, também se utilizou o teste-t de Student a um intervalo de confiança a 95% com nível de significância a 5%.

A variável progressão de início é composta por indivíduos que tiveram um curso inaugural progressivo, ou seja, EMPP e EMPR.

3. Resultados

Neste estudo, a amostra é constituída por 108 indivíduos. Destes, 77 são do sexo feminino (71%) e 31 do sexo masculino (29%) (Tab.1). Existe uma maior prevalência da doença no sexo feminino com uma relação mulher/homem (M/H) de 2,48:1, aproximadamente.

Tabela 1-Distribuição de doentes pelo sexo

sexo	N	%
Feminino	77	71
Masculino	31	29
Total	108	100

Durante o período do nosso estudo, 3 doentes faleceram e 19 doentes deixaram de frequentar a c.D por diversos motivos. Assim sendo, temos 86 utentes ativos em consultas e 22 inativos (tab.2). Nos próximos resultados a serem analisados iremos sempre utilizar o número absoluto de doentes, ou seja, 108.

Tabela 2- Seguimento na Consulta de Desmielinizantes do CHCB

Doentes	N	%
Abandonaram	19	17,5
Falecidos	3	2,8
Frequentam regularmente	86	79,6
Total	108	100

Dos 108 doentes com EM, 58% residem no concelho da Covilhã, 23% no Fundão, 10% em Belmonte, 5% na Guarda. Lisboa e Penamacor contam com uma percentagem de 2% cada (Fig. 1).

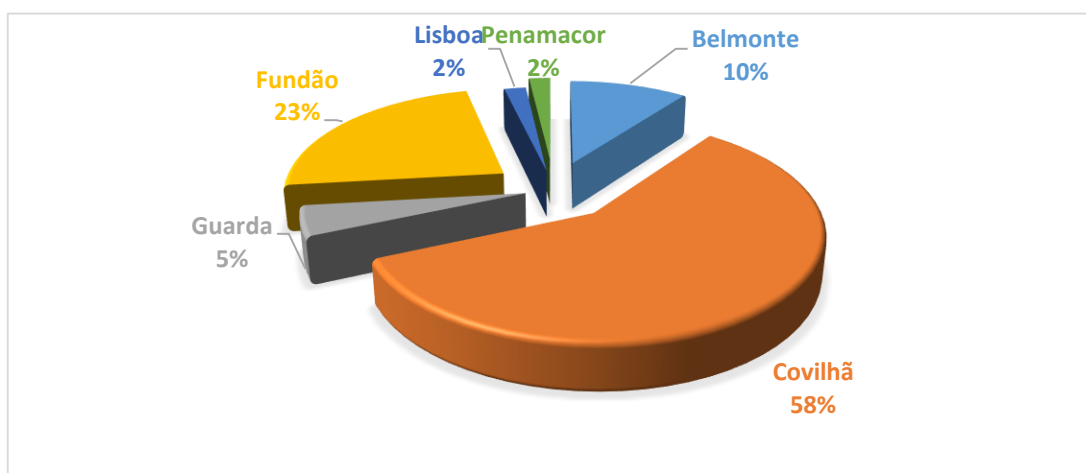


Figura 1- Distribuição dos doentes de acordo com a área de residência

A população da nossa amostra tem idade compreendida entre os 19 e os 82 anos, com uma média de 48,35 anos.

Nesta casuística, a faixa etária com maior número de doentes (41) é a de 40-49 anos, seguindo-se as de 50-59 e > 60 anos com 28 e 17 doentes respetivamente (Fig.2).

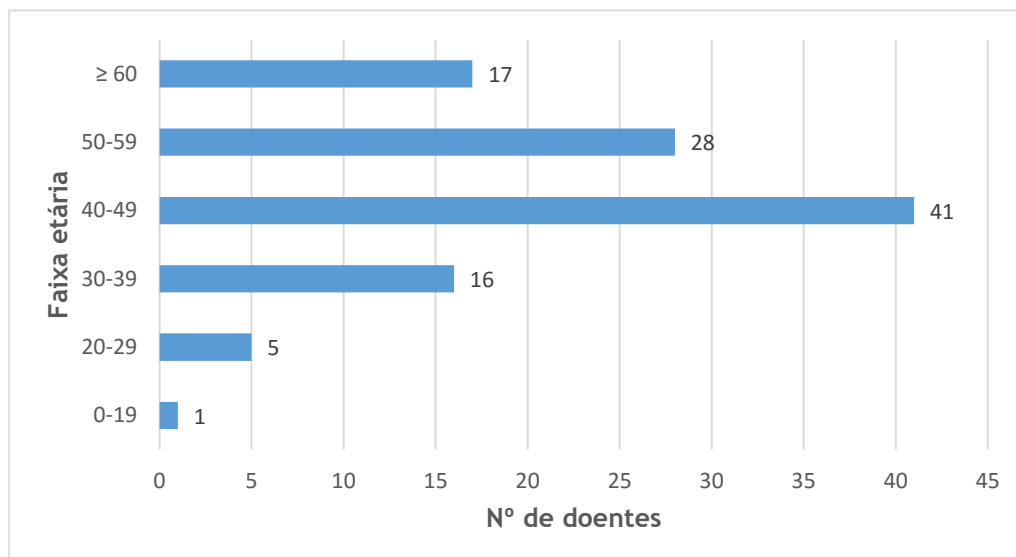


Figura 2- Distribuição dos doentes por faixa etária

No que refere a idade aquando o começo da EM, em 32,4% dos doentes esta ocorre nas idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos. Em 29,6% dos utentes entre os 30 e os 39 anos e em 24,1% na faixa etária dos 40-49 anos (tab.3). Em 67 (62%) doentes a doença começa entre os 20 e os 39 anos. Em cerca de 91,7% dos casos a EM surge antes dos 50 anos. Em 9 (8,4%) utentes, a EM teve um início tardio. Em 6 (5,6%) doentes a doença surge antes dos 20 anos, sendo que em 1 deles, esta aparece aos 16 anos.

Tabela 3- Distribuição de doentes por idades no início da doença

Idade no início da doença	N	%
0-19	6	5,6
20-29	35	32,4
30-39	32	29,6
40-49	26	24
50-59	6	5,6
≥60	3	2,8
Total	108	100%

As médias das idades no sexo feminino e masculino são 33,97 e 36,18 respetivamente. Nesta população não se observou relação significativa entre o sexo e a idade de início da doença. A média das idades entre os dois grupos não são significativamente diferentes ($p=0,354$) (tab.4).

Tabela 4- Relação entre a idade no começo da doença e o sexo

	Sexo	N	Média	d.p	E.p.m	P*
Idade no início da doença	Masculino	31	36,18	11,603	2,084	0,354
	Feminino	77	33,97	11	1,254	

*Test t- Student

d.p- Desvio Padrão

E.p.m- Erro padrão da média

Na nossa população, aquando das primeiras manifestações clínicas, os distúrbios motores e os sintomas visuais são os mais prevalentes, com 40,7% e 33,3% respetivamente. Entre outras as apresentações clínicas de maior prevalência nesta amostra temos, distúrbios da sensibilidade (18,5%), distúrbios do tronco cerebral/cerebelo (21,3%). Não existe quaisquer registos médicos de sintomas inaugurais de 4(3,7%) pacientes

Tabela 5-Apresentação clínica

Sintomas	N	%
Alterações visuais	36	33,3
Motores	44	40,7
Sensitivos	20	18,5
Tronco cerebral/Cerebelo	23	21,3
Cefaleia	1	0,9
Crise convulsiva	1	0,9
Cognitivo	1	0,9
Sem informação	4	3,7

Em relação ao tipo de E.M, 76 (70,4%) doentes apresentam EMSR, 16 (14,8%) EMSP, 7 (6,5%) EMPP e 7 (6,5%) síndrome clínico isolado (SCI). Em 2 (1,9%) doentes o curso da doença é EMPR (Tab.6).

Tabela 6- Distribuição dos doentes pelo curso da doença

Curso	Frequência	%
SCI	7	6,5
EMSR	76	70,4
EMSP	16	14,8
EMPP	7	6,5
EMPR	2	1,9
Total	108	100

Como já foi referido anteriormente neste texto, 9 dos doentes tiveram EMIT. Destes apenas 2 tiveram um curso progressivo desde o aparecimento da doença desmielinizante. Dos doentes que se apresentaram com uma progressão de início, 7 têm menos de 50 anos (tab.7). Correlacionando estatisticamente estas duas variáveis, progressão de início e idade aquando do aparecimento da doença, observa-se que a média da idade no começo da doença é significativamente maior ($p=0,0215$) nos doentes que tiveram um curso inaugural progressivo (tab.8)

Tabela 7- Progressão de início e idade no começo da doença

Idade no início da doença	Progressão desde o início		
	Sim	Não	Total
≤ 50	7	92	99
> 50	2	7	9
Total	9	99	108

Tabela 8-Relação entre progressão de início e idade no começo da doença

Progressão de início		N	Média	d.p	e.p.m	P*
Início	Sim	9	41,81	14,281	4,76	0,043
	Não	99	33,95	10,692	1,075	0,134

*Test t- Student

d.p- Desvio Padrão

E.p.m- Erro padrão da média

A Expanded Disability Status Scale (EDSS) nesta população tem valores compreendidos entre 0 e 9 com média de 2,091. A tabela 9 mostra-nos a distribuição da EDSS na última consulta. 28 (25,93%) dos nossos doentes possuem valores de EDSS situados entre 1,5-2. Em 22,2% dos casos o valor da EDSS está situa no intervalo 0-1. 86 (79,63%) doentes têm um EDSS menor que 8. Cerca de 54,6% dos utentes apresentam um EDSS abaixo de 3. Em cerca de 26,9 % dos casos o valor da EDSS é superior a 3, sendo que em um deles superior a 8.

Tabela 9- EDSS na última consulta

EDSS	N	%
0-1	24	22,2
1,5-2	28	25,9
2,5-3	7	6,5
3,5-4	7	6,5
4,5-5	4	3,7
5,5-6	6	5,6
6,5-7	5	4,6
7,5-8	6	5,6
>8	1	0,9
Sem informação	20	18,5
Total	108	100%

Dos nossos doentes, 74 fazem terapêutica específica para EM. A figura 3 mostra-nos a distribuição de doentes por medicação efetuada aquando da última consulta.

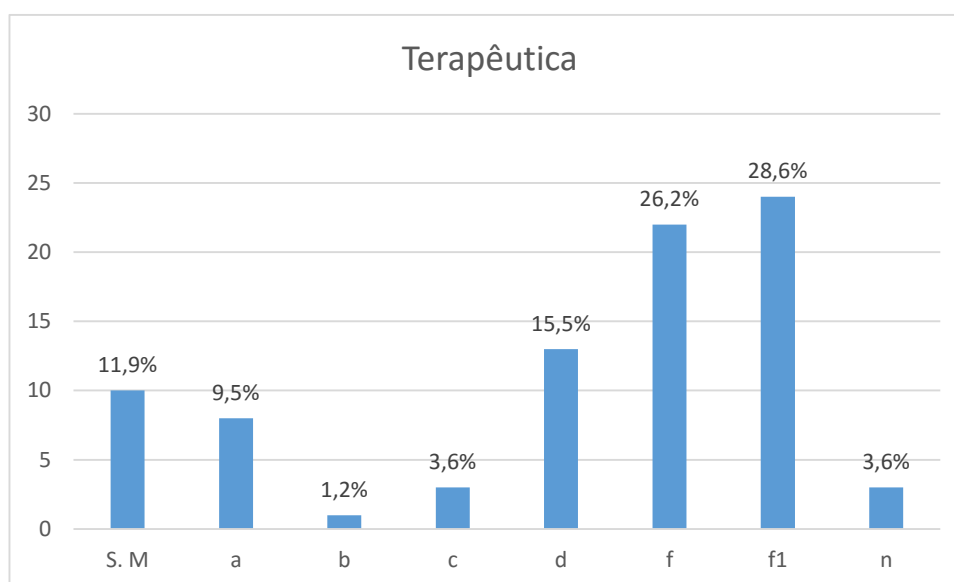


Figura 3- Terapêutica na última consulta, n=84

- S.M -sem medicação
- a-acetato de glatiramer
- b-azatiopirina
- c- Dimetil fumarato
- d- fingolimod
- f- interferão beta 1b
- f1- interferão beta 1a
- n- natalizumab

Quanto à duração da doença, 81,5% dos utentes a têm com menos de 20 anos de evolução. Destes, 46,3% estão no intervalo entre 10 e 20 anos, 16,67% entre 5 e 10 anos, 11,1% entre 2 e 5 anos e 7,40% com menos de 2 anos.

Por outro lado, 18,5% dos doentes têm a doença por mais de 20 anos. Em cerca de 13% dos casos, os doentes têm a doença por intervalo entre 20 e 30 anos. Uma pequena percentagem de doentes (5,6%) possui a doença por mais de 30 anos (Fig.4).

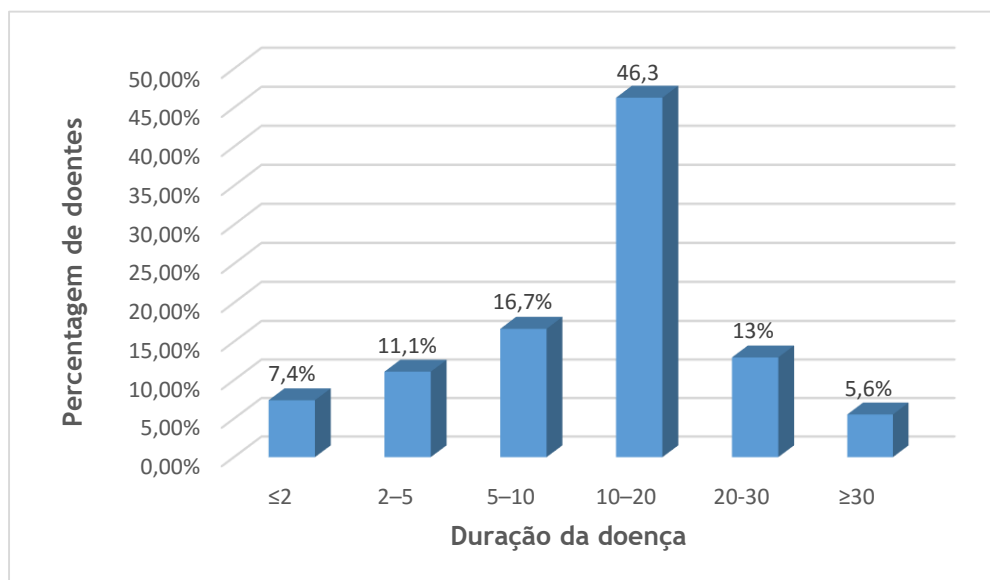


Figura 4- Distribuição dos doentes pela duração da doença

4. Discussão

4.1. Discussão dos resultados

Na análise da variável sexo, pode constatar-se que existe uma maior prevalência da doença no sexo feminino. Nós encontramos uma relação M/H de 2,48:1. Estudos internacionais recentes apontam igualmente uma maior prevalência da doença na mulher em relação ao homem e na maioria dos casos a relação M/H é 2-3:1^{11,12,13,20,22,25,28}. Estudos epidemiológicos em Portugal sobre E.M são escassos. Num estudo¹⁴, usando a população portuguesa encontrou-se igualmente uma maior prevalência da doença nas pessoas do sexo feminino, contudo a relação M/H é de 1,9:1.

Na nossa amostra, grande parte dos nossos doentes são da Covilhã (58%) e Fundão (23%). A explicação para isso, é que estamos num Hospital que serve sobretudo às populações destes dois concelhos. A outra razão para este fato, é que ainda não foram definidos Centros de EM no país, embora já o haja para outras doenças. Assim sendo cada Hospital/centro hospitalar encarregar-se-á sobretudo de doentes naquela área de residência.

As idades médias no início da doença, no sexo feminino e masculino são 33,97 ($\pm 11,603$) e 36,18 (± 11) respetivamente. Num estudo realizado por Wallin M T et al¹⁵ em 2012, nos EUA, intitulado *The Gulf War era multiple sclerosis cohort*, em militares veteranos que estiveram no ativo na guerra do Golfo entre 1990 e 2007, usando dados do *Department of Defense*, e as bases de dados *Veterans Benefits Administration, Department of Veterans Affairs*, os autores identificaram todos os doentes que se alistaram no exército e que foram estudados pela ocorrência de EM e outras doenças desmielinizantes relacionadas com o serviço militar. Encontrou-se uma média de idade no início da doença de 30.7 (± 7.6) anos. Num estudo de *cohort* de base populacional, realizado em 2014 na França usando a população da região de Bretagne, por Kerbrat A et al¹², as idades médias no início da doença são de 33.5 (± 10.6) anos. Para esse estudo a *cohort* foi composta por doentes que tiveram um primeiro evento sugestivo de EM ocorrido entre 2000 e 2001. Os doentes selecionados para o estudo foram aqueles que desenvolveram a EM ou que permaneceram em risco de desenvolvê-la, 10 anos após o evento inaugural. As idades médias no início da doença são de 33.5 (± 10.6) anos. Ao estudar uma província iraniana, Hashemilar M et al¹¹, encontram médias de idades aquando o início da doença de 28,9 ($\pm 8,9$) anos, para o sexo masculino e 27,9 ($\pm 8,2$) anos para o sexo feminino.

Não encontramos relação estatisticamente significativa entre as variáveis idade no início da doença e sexo, uma vez que as médias de idade não são significativamente diferentes ($p=0.354$), à semelhança de wallin M T et al¹⁵ ($p= 0,091$) e Sidhom Y et al²⁵ ($p = 0.09$).

No momento do diagnóstico grande parte dos doentes têm EMSR. Neste estudo, essa percentagem é de 70,4%. De acordo com Eliasdottir O J et al¹⁶ num estudo realizado na Islândia

em 2011, com uma população de 136 doentes, num período de 6 anos (2002-2007), encontrou-se uma percentagem de 93% de doentes em EMSR. Num estudo realizado no Leste do Azerbaijão e Norte do Irão por Hashemilar M et al em 2011¹¹ também foi possível encontrar variação na percentagem de doentes em EMSR, sendo que apenas 67,7% destes tinham este curso da doença. Num outro estudo realizado em 2016 na província de Isfahan no centro do Irão, Rejali M et al¹⁰, encontraram uma percentagem de 90%. Na Argentina, Rojas J I et al¹⁷ em 2012, realizaram uma revisão e meta-análise sobre a prevalência da EM naquele país. Em 65,5% dos doentes, o curso da doença era EMSR. Sidhom Y et al²⁵, no ano de 2014 na Tunísia, conduziram um estudo bifásico com base nas cohorts dos centros de referência EM locais (*Razi hospital cohort em Mannouba, Military hospital cohort em Tunis and e Habib Bourguiba hospital cohort em Sfax*). Numa primeira fase (de 1988-2010), os autores colheram retrospectivamente os dados dos doentes em estudo. Na segunda fase estes colheram e registaram os dados clínicos dos utentes numa base de dados comum, após a consulta com o neurologista. Obteve-se uma amostra de 347 doentes, dos quais 77% preenchia os critérios de EMSR. Negreiros AAVL et al²¹, em 2015, na cidade de Paraíba, Brasil, no âmbito de estudo observacional descritivo e retrospectivo, envolvendo doentes seguidos por instituições provedoras de cuidados aos utentes com EM naquela cidade, obtiveram uma amostra de 87 doentes, dos quais 78,2% tinha EMSR. Em Portugal, Bettencourt A et al¹⁴ em 2014 encontraram uma percentagem de 79,4%. Assim pode-se concluir que, de fato, aquando do diagnóstico ou aquando da realização do estudo, grande parte dos doentes preenchem os critérios de EMSR. Contudo a percentagem de doentes nesse curso da doença pode variar dependendo da população a ser estudada e a investigação realizada.

No nosso estudo, 9 (8,4%) dos nossos doentes tiveram a doença depois dos 50 anos. Em 2014, Roohani P et al¹⁸, fizeram uma revisão de registos médicos de doentes atendidos nos centros de EM em Mineápolis, Sioux Falls, Wisconsin, Dakota do Sul e Dakota do Norte. Doentes com idade superior a 50 anos que relataram um episódio inaugural sugestivo de EM, foram incluídos no estudo. Após a exclusão de vieses, os autores identificaram 124 doentes de EMIT em 3700 doentes observados naqueles centros de EM. Assim sendo a percentagem encontrada de doentes com EMIT é de 3,4%. Os autores concluíram que EMIT é um evento raro e que tem as mesmas características clínicas da EM antes dos 50 anos. Num outro estudo, Shirani A et al¹⁹ em 2015, na Columbia Britânica, numa população de 5985 doentes, 6% destes tinham EMIT. A população desse estudo foi baseada nos registos médicos na base de dados de EM, *British Columbia Multiple Sclerosis Database*, no período compreendido entre 1980 e 2004. Etemadifar M et al²³, em 2012, após a análise de dados médicos dos 3522 doentes registados no *Isfahan MS Society*, no período compreendido entre abril de 2003 a julho de 2010, encontraram uma percentagem de 1,36% de doentes que satisfazem os critérios de EMIT. Em 2011, na Corunha, Espanha, Arias M et al²⁴, estudaram todos doentes com diagnóstico definitivo de EM no *Complexo Hospitalario de Santiago de Compostela* e aqueles cujos primeiros sintomas da doença aparecera por volta dos 50 anos. Doentes com mais de 50 anos incluídos no estudo, são

aqueles que o diagnóstico foi feito entre 1991 e 2005. Numa amostra composta de 368 indivíduos, os autores encontraram uma percentagem de 4,8% de doentes com EMIT.

Corelacionando estatisticamente as variáveis, progressão de início e idade aquando o aparecimento da doença, observa-se que a média da idade no começo da doença é significativamente maior ($p=0,0215$) nos doentes que tiveram um curso inaugural progressivo. Contudo, não encontramos evidências na literatura científica que corroborassem este achado.

No que toca às manifestações clínicas da doença, 40,7% dos nossos doentes apresentaram-se com distúrbios motores, 33,3% com alterações visuais e 21,3% com distúrbios envolvendo o tronco cerebral/cerebelo. Cerca de 18,5% dos casos apresentaram-se com distúrbios sensoriais.

Num estudo levado a cabo por Moghtaderi A et al¹³ em 2013, na região sudeste do Irão, na província de Sistan e Balouchestan, foram incluídos todos os doentes residentes naquela área geográfica nos últimos 15 anos com idades compreendidas entre os 16 e 50 anos, à exceção de refugiados afegãos. Os dados populacionais foram baseados nos censos populacionais de 1996 e 2006, obtidos a partir do *Iranian Bureau of Statistics* de modo a determinar a população em risco. Foi feito um estudo observacional transversal de registo de caso no período compreendido entre janeiro e agosto de 2010. Um total de 206 doentes foram identificados usando o critério de *McDonald*. Nesse estudo os sintomas inaugurais mais comuns correspondem a distúrbios sensoriais em 39,8% dos casos, seguindo-se os distúrbios motores com 28,6% e visuais com 28,2%. Rejali M et al¹⁰, num estudo realizado na Província de Isfahan em 2016, encontraram como sintomas inaugurais mais prevalentes os distúrbios visuais e os distúrbios sensoriais, correspondendo a 46% e 38,5% dos doentes, respetivamente. Na população de estudo de Negreiros AAVL et al²¹, os sintomas mais frequentes são distúrbios motores (65%), sintomas cerebelares (35,6%), distúrbios da sensibilidade (33,33%), distúrbios visuais (32,2%) e sintomas do tronco cerebral em 10,3%. Na amostra de estudo de Sidhom Y et al²⁵, sintomas mais frequentes são motores (28%), distúrbios visuais (20%) e sensitivos (16%).

Analisando a terapêutica medicamentosa na última consulta, 46 doentes (54,8%) estão medicados com varias formulações de interferão 1 beta, 8 (9,5%) com acetato de glatiramer e 3(3,6%) com dimetil fumarato. Este achado vai de acordo com o esperado, uma vez que 70,4% da população da nossa amostra se encontra EMSR. Estes medicamentos fazem parte do leque medicamentoso de primeira linha para doentes nesse curso da doença^{29,30,31}. Outra explicação para esse achado é o fato de 54,6% dos nossos doentes estarem num estado de incapacidade ligeira (EDSS<3).

4.2. Limitações e pontos positivos do estudo

O presente estudo possui algumas limitações como o tamanho reduzido da amostra e incapacidade para obtenção dos primeiros sintomas da doença de todos os pacientes, pela existência de registos médicos mal preenchidos ou muito incompletos.

Tendo em conta que a literatura científica concernente à EM produzida no território nacional é bastante escassa, esta dissertação vem contribuir e enriquecer a literatura local sobre EM com mais um trabalho científico.

Conclusão

Conclui-se que as características da nossa população e as variáveis em estudo não são muito diferentes daquelas observadas em estudos internacionais. A exceção a essa generalização é a maior frequência de EMIT em comparação com outros estudos internacionais.

Referências Bibliográficas

1- Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Multiple Sclerosis International Federation 2013.

2- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill. 2015.

3- Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. Clin Immunol. 2013;149(2):192-200. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.014

4- Luzzio C, Dangond F, Keegan B M. Multiple Sclerosis [internet] 2016 Jan 20 [Updated: 2016 Jan 27, cited 2016 Feb 02] Available from : <http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>

5- Pietrangelo A, Higuera V. Multiple Sclerosis by the Numbers: Facts, Statistics, and You [internet] 2016 Jan 20 [Updated: 2015 Mars 25, cited 2016 Feb 02] Available from: <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic>

6- Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla. O que é a Esclerose Múltipla? [internet] 2016 [cited 2016 Feb 02] Available from : <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>

7- Direcção Geral da Saúde. EMCode: conhecer e desmistificar a esclerose múltipla em Portugal. [internet] 2016 [cited 2016 Feb 02] Available from: <http://www.dgs.pt/?cr=20273>

8- Marrie RA, Elliott L, Cossoy M, Blanchard J. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. Neurology. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001718>

9- Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, Nordstrom B, Tilson H H, Cutter G, Bischof D, Moore A, Simeone J, Fraeman K, Bancken F, Geissbühler Y, Wagner M, Cohan S. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. Mult Scler Relat Disord. 2015;4 (6): 546-554. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.005

10- Rejali M, Hosseini S M, Sadat M, Tabae K, Etemadifar M. Assessing the Risk Factors for Multiple Sclerosis in Women of Reproductive Age Suffering the Disease in Isfahan Province. Int J Pre Med. 2016. doi: 10.4103/2008-7802.178532

11- Hashemilar M, Ouskui D S, Asadollahi A, Farhoudi M. Multiple sclerosis in East Azerbaijan, North West Iran. *Neurol Asia* .2011;16 (2): 127 - 131.

12- Kerbrat A, Hamonic S, Leray E, Tron I, Edan G, Yaouanq J. Ten-year prognosis in multiple sclerosis: a better outcome in relapsing À remitting patients but not in primary progressive patients. *Eur J of Neur* 2015;22: 507- 513.doi:10.1111/ene.12600

13- Moghtaderi A, Rakhshanizadeh F, Shahraki-ibrahimi S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in southeastern Iran. *Clin Neurol Neurosurg*.2013; 115(3): 304-308.doi: 10.1016/j.clineuro.2012.05.032.

14- Bettencourt A, Silva A M, Carvalho C, Leal B, Santos E, Costa P P, Silva B M. The role of KIR2DS1 in multiple sclerosis -KIR in Portuguese MS patients. *J Neuroimmunol*.2014; 269 (1-2) 52-55.

15- Wallin M T, Culpepper W J, Coffman P, Pulaski S, Maloni H, Mahan C M, Haselkorn J K, Kurtzke J F. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and servisse.*Brain*. 2012; 135; 1778- 1785.doi: 10.1093/brain/aws099

16- Eliasdottir O J, Olafsson E, Kjartansson O. Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002 - 2007: a population-based study. *Mult Scler*.2011; 17(8) 909-913.

17- Rojas J I, Patrucco L, Cristiano E. ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA ARGENTINA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS. *MEDICINA (B Aires)* 2012; 72: 449-454

18- Roohani P, Emiru T, Carpenter A, Luzzio C, Freeman J, Scarberry S, Beaver G, Davidson L, Parry G. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4) 444-449. doi: 10.1016/j.msard.2014.02.004. Epub 2014 Mar 3.

19- Shirani A, Zhao Y, Petkau J, Gustafson P, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Tremlett H. Multiple Sclerosis in Older Adults: The Clinical Profile and Impact of Interferon Beta Treatment. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:451912. doi: 10.1155/2015/451912. Epub 2015 Apr 1.

20- Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Carra A, de Castillo IS, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, Mandler R, de Siervi LC, Pimentel ML, Alvarenga MP, Alvarenga MP, Grzesiuk AK, Gama Pereira AB, Gomes Neto AP, Velasquez C, Soubllette C, Fleitas CV, Diniz DS, Armas E, Batista E, Hernandez F, Pereira FF, Siqueira HH, Cabeça H, Sanchez J, Brooks JB, Gonçalves MV, Barroso

MC, Ravelo ME, Castillo MC, Ferreira ML, Rocha MS, Parolin MK, Molina O, Marinho PB, Christo PP, Brant de Souza R, Pessanha Neto S, Camargo SM, Machado SC, Neri VC, Fragoso YD, Alvarenga H, Thuler LC. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10 (7): e0127757. doi: 10.1371/journal.pone.0127757. eCollection 2015.

21- Negreiros AAVL, Sousa-Munõz RL, Oliveira BES, Nóbrega PV, Monteiro LL. Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Sep;73(9):741-5. doi: 10.1590/0004-282X20150111.

22- Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*. 2015 Aug;132(2):111-7. doi: 10.1111/ane.12363. Epub 2015 Feb 4.

23- Etemadifar M, Abtahi SH, Minagar A, Akbari M, Masaeli A, Tabrizi N. Late-onset Multiple Sclerosis in Isfahan, Iran. *Arch Iran Med*. 2012;15(10):596 - 598.

24- Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, Costa E, López A, Prieto J.M, Corredera E. Late onset multiple sclerosis. *Neurología*. 2011;26(5):291-296.

25- Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, Mhiri C, Gouider R. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci*. 2014 Aug 15;343 (1-2):110-4. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.049. Epub 2014 Jun 2.

26- Pantazou V, Schlupe M, Du Pasquier R. Environmental factors in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2015 Apr;44(4 Pt 2):e113-20. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.001. Epub 2015 Mar 2.

27- Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(11): 867- 874. doi: 10.1007/s10654-013-9853-4.

28- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, Sèze Jd, Zéphir H, Defer G, Frenay C, Moreau T, Clavelou P, Pelletier J, Cabre P, Camdessanché JP, Kalson-Ray S, Confavreux C, Edan G. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0132033. doi: 10.1371/journal.pone.0132033

29- Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015 Jul 16;3(7):545-55. doi:10.12998/wjcc. v3. i7.545. Review.


30- Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep;4(5):460-9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007. Epub 2015 Jul 17. Review.

31- Direcção Geral da Saúde. Norma de Orientação Clínica nº 05/2012 . Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. [internet] 2016 [updated 2015 jul 31, cited 2016 May 06] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052012-de-04122012-png.aspx>.

32- Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla. Escala EDSS para EM [internet] 2016 [cited 2016 May 05] Available from: http://www.spem.pt/0_content/biblioteca/Dossiers_Tcnicos/51939707-ESCALA-EDSS-ESCLEROSE-MULTIPLA_3.pdf

Anexos

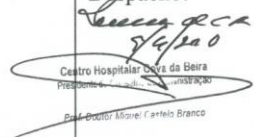
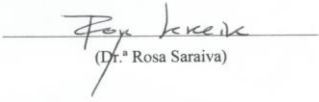
Anexo 1 - Autorização do Concelho de Administração do CHCB




Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.


Handwritten notes:
 Enviado para PA em 9/4/15 - RPA
 Recibido 2015.04.08
 AMRmb

ENVIADO A
Gabinete de Investigação de Inovação
13 ABR. 2015

Parecer:	Despacho:  Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Dra. Doutora Maria Carleto Branco
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 33/2015 - "Casística da Esclerose Múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira entre os anos de 2005 e 2015"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 37/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 07/04/2015
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Hilário dos Ramos Quaresma Alcântara, aluno de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Casística da Esclerose Múltipla no Centro Hospitalar Cova da Beira entre os anos de 2005 e 2015" a realizar no Serviço de Neurologia, deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer nº 26/2015, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  (Dr.ª Rosa Saraiva) </div> <p style="margin-top: 20px;">RS/MA</p>	

Anexo 2- Declaração do orientador

 **Faculdade de Ciências da Saúde**
Mestrado Integrado em Medicina
6º Ano - Dissertação

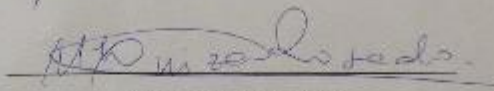


DECLARAÇÃO

Eu (nome do orientador) Maria Luísa C. Ramos
(Título Académico) Ass. Hosp. do Viseu na qualidade de
Orientador do(a) aluno(a) (nome e nº do aluno) Hilário dos Ramos
Francisco Abrantes, no seu trabalho de Mestrado intitulado
"Casística da Esclerose Múltipla no CHCB
entre 2005 e 2015"

informo que o trabalho está concluído e considero que o(a) aluno(a) se encontra apto
para apresentar o seu trabalho em provas públicas.

Covilhã, 12/05 de 2016


[Assinatura do Orientador]

FCS - Méd6 - Imp. Conclusão Trab. Mestrado v1 27/08/13