



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Esclerose Múltipla e Depressão:
Análise casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira,
no período de 2006-2016**

Bárbara Cristina Oliveira dos Santos

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez
Co-orientadora: Professora Doutora Maria Luiza Constante Rosado
Co-orientadora: Professora Doutora Célia Maria Pinto Nunes

Covilhã, maio de 2017

Dedicatória

Aos meus eternos bisavós,
Belmira e Manuel.

Agradecimentos

Ao professor doutor Francisco Álvarez Pérez, agradeço por ter acolhido o meu projeto e por toda a disponibilidade, compreensão e paciência. Agradeço também por todos conselhos e orientações dadas, que foram imprescindíveis.

À professora doutora Maria Luiza Rosado, agradeço por me ter inculcido o gosto pelo estudo desta patologia, pelo conhecimento e vivências que me transmitiu e por me ter orientado e auxiliado na realização deste trabalho na sua globalidade.

À professora doutora Célia Nunes, obrigada por toda a disponibilidade, ajuda, compreensão e preocupação. Agradeço por me ter auxiliado a alcançar os objetivos pretendidos com este projeto e por toda a motivação que sempre me transmitiu.

Aos meus pais, agradeço todos os valores que me transmitiram. Obrigada por me permitirem sonhar, por acreditarem sempre que sou capaz e por serem o grande pilar que me faz avançar em cada etapa a que me proponho. Para eles as minhas palavras de agradecimento nunca serão suficientes.

Aos meus queridos avós, obrigada por todo o carinho, força e amor transmitidos.

Aos meus tios que, mesmo distantes, estão sempre e cada vez mais presentes, obrigada.

Ao João, que é um exemplo e que me acompanha a cada passo que dou, obrigada por todo o amor, apoio, ajuda, compreensão e paciência inigualáveis. Obrigada por fazer com que tudo seja sempre mais simples e por toda a força que sempre me transmitiu neste desafio.

Aos meus colegas e amigos da Covilhã, principalmente às minhas queridas amigas de casa, obrigada por terem estado sempre presentes e por terem sido uma família para mim.

Aos meus queridos amigos de Santa Maria da Feira, agradeço por todos os anos de companheirismo e amizade demonstrados. Agradeço em especial à Rita, ao Diogo e à Daniela por toda a preocupação, carinho e ajuda nesta etapa.

Por fim, obrigada a todos os que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho se concretizasse.

Prefácio

“Não estou preocupado em perder a minha vida mas estou preocupado em perder a postura, o juízo, a minha interação com a vida.”

J. Hinkleton

Resumo

Introdução: A esclerose múltipla é uma doença crónica complexa que acomete o sistema nervoso central em múltiplos focos e que consiste em inflamação, desmielinização, gliose e perda neuronal. Afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, contudo, a sua prevalência difere nas várias regiões. A inexistência de um tratamento curativo e o carácter incerto desta patologia gera estados de angústia e stress, que têm repercussões biopsicossociais na vida dos indivíduos. Posto isto, investigações recentes demonstraram que a depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum e mais avaliado na esclerose múltipla e que o risco de um paciente com esclerose múltipla vir a desenvolver depressão ao longo da vida é cerca de 50%, contrastando o risco de 10% da população em geral.

Objetivos: Investigar a prevalência da depressão em pacientes com esclerose múltipla, num intervalo de cerca de 10 anos. Descrever as características sociodemográficas e clínicas, tanto gerais quanto referentes à esclerose múltipla e à depressão, em pacientes com esclerose múltipla. Identificar a existência de relação entre as características sociodemográficas e clínicas, gerais e referentes à esclerose múltipla, e a depressão, em pacientes com esclerose múltipla.

Materiais e Métodos: Estudo de investigação observacional, transversal, retrospectivo e analítico. A recolha de dados de pacientes portadores de esclerose múltipla, referentes ao intervalo de janeiro de 2006 a julho de 2016, que frequentam a Consulta de Doenças Desmielinizantes no Centro Hospitalar Cova da Beira, foi efetuada de forma sistemática com recurso ao iMed®, Versão 6.1, e ao SClínico® Hospitalar. Após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão foram considerados 86 pacientes que integraram o estudo. A análise estatística foi realizada através do software SPSS®, Versão 23.0, para Windows®. Aplicaram-se os testes do qui-quadrado de *Pearson*, exato de *Fisher*, *t-Student* e de *Mann Whitney*, para avaliar a associação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas e a depressão. O modelo de regressão logístico foi usado com o intuito de estudar a influência dessas variáveis na depressão.

Resultados: Dos 86 participantes, 74,4% eram do sexo feminino, a média de idades era de aproximadamente 48 anos ($48,41 \pm 11,336$) e 53 (61,6%) foram diagnosticados com depressão, sendo o escitalopram (60,4%) o fármaco mais prescrito para o tratamento da mesma. A depressão está associada ao sexo, à atividade profissional, ao nível de escolaridade e às patologias neurológicas e é mais frequente no sexo feminino (83,0%), nos reformados (47,9%) e em pacientes com o ensino secundário (58,3%). A idade, o número de anos desde o início da esclerose múltipla até ao diagnóstico confirmado, a idade do diagnóstico confirmado de esclerose múltipla e o número de terapias modificadoras da doença usadas ao longo do tempo são significativamente superiores nos pacientes com depressão. O modelo de regressão

logístico aplicado permitiu concluir que um paciente que tenha tido mais um surto de esclerose múltipla, tem uma chance 1,201 vezes superior de ter depressão e um paciente que tenha mais um ano de idade aquando do diagnóstico confirmado de esclerose múltipla, tem uma possibilidade 1,095 vezes superior de apresentar esta patologia.

Conclusão: Os achados do estudo corroboram a prevalência moderada a elevada da depressão na esclerose múltipla, sendo esta, neste estudo, ligeiramente superior aos resultados presentes até então na literatura existente. Constatou-se que a existência de depressão estava relacionada com várias características dos pacientes, porém, ao compará-las com as informações dos estudos existentes até então, apurou-se que estas associações variam discretamente. Posto isto, são necessárias abordagens inovadoras por equipas multidisciplinares para que se faça um diagnóstico e tratamento precoces da depressão no contexto da esclerose múltipla. Além disto, mais estudos neste âmbito também são requeridos para que a associação entre estas duas patologias seja melhor explorada.

Palavras-chave

Esclerose Múltipla; Doenças neurológicas; Depressão; Distúrbios psiquiátricos.

Abstract

Introduction: The multiple sclerosis is a complex chronic disease that involves the central nervous system in multiples focuses and which consists in inflammation, demyelination, gliosis and neuronal loss. It affects about 2.5 million people around world, however, the prevalence of the disease differs between various regions. The absence of a curative treatment and the uncertain character of this pathology originates anxiety and stress, which have biopsychosocial repercussions in the patient's life. Recent researches shown that depression is the most common psychiatric disorder in multiple sclerosis where the risk that a patient with multiple sclerosis had depression is around 50%, contrasting with the risk of the 10% in general population.

Objectives: To investigate the prevalence of depression in multiple sclerosis patients, within 10 years. To describe sociodemographic and clinical characteristics, both general and concerning with multiple sclerosis and depression, in multiple sclerosis patients. To identify if there are relationship between sociodemographic and clinical characteristics, general and associated with multiple sclerosis, and depression, in patients with multiple sclerosis.

Materials and Methods: This is an observational, transversal, retrospective and analytical research study. The data collection of the patients with multiple sclerosis, regarding the interval between January 2006 and July 2016, attending the Medical Consultation Demyelinating Diseases at the Centro Hospitalar Cova da Beira, was systematically performed using iMed®, Version 6.1, and SClínico® Hospitalar. After applying the inclusion and exclusion criteria, 86 patients were included in this study. The statistical analysis was performed by IBM® SPSS® Statistics Version 23.0 for Windows®. Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, t-Student and Mann Whitney's test were used to evaluate the association between the sociodemographic and clinical variables and the depression. The logistic regression model was used to study the influence of this variables in depression.

Results: Of the 86 participants, 74,4% were female, the mean age was approximately 48 years ($48,41 \pm 11,336$) and 53 (61,6%) of these participants were diagnosed with depression, being escitalopram (60,4%) the most prescribed drug for the treatment of depression. The depression is associated with gender, professional activity, scholar level and neurological pathologies and it is more frequent in female (83,0%), retired people (47,9%) and in patients with high school education (58,3%). Age, number of years since the confirmed diagnosis of the multiple sclerosis, age of confirmed diagnosis of the multiple sclerosis and number of the modified therapies of the disease used over time are significantly higher in patients with depression. The logistic regression model applied allowed to conclude that a patient who has had one more multiple sclerosis relapses, has a 1,201 times higher chance of having

depression and a patient who is one year older at the time of the confirmed diagnosis of multiple sclerosis, has a 1,095 times higher chance of having this pathology.

Conclusion: The findings of this study support the moderate to high prevalence of depression in multiple sclerosis, which is slightly higher than the results presented in the existing literature. It was found that the depression was related with several patient's characteristics, however, comparing the results with the information of the existing studies until then, it was verified that this associations vary discreetly. Therefore, it is necessary innovative approaches by multidisciplinary teams to make early diagnosis and treatment of depression in the multiple sclerosis context. In addition, further studies in this field are required for the association between these two pathologies to be better explored.

Keywords

Multiple Sclerosis; Neurological diseases; Depression; Psychiatric disorders.

Índice

| | |
|---|-----|
| Índice | ix |
| Lista de Gráficos | x |
| Lista de Tabelas | xi |
| Lista de Acrónimos e Siglas | xii |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Objetivos | 4 |
| 1.1.1. Objetivo principal | 4 |
| 1.1.2. Objetivos secundários | 4 |
| 2. Materiais e Métodos | 5 |
| 2.1. Tipo de Estudo | 5 |
| 2.2. Participantes & Método de recolha dos dados | 5 |
| 2.3. Análise Estatística | 7 |
| 3. Resultados | 10 |
| 3.1. Relação entre as Características sociodemográficas e a Depressão | 10 |
| 3.2. Relação entre as Características clínicas gerais e a Depressão | 12 |
| 3.3. Relação entre as Características clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão | 13 |
| 3.4. Modelo de Regressão Logístico | 17 |
| 4. Discussão | 19 |
| 4.1. Limitações e Pontos Fortes do Estudo | 26 |
| 5. Conclusões finais | 27 |
| 5.1. Perspetivas futuras | 28 |
| 6. Bibliografia | 30 |
| 7. Anexos | 33 |
| Anexo 1. Parecer do Conselho de Administração do CHCB | 34 |
| Anexo 2. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHCB | 35 |
| Anexo 3. Sistemas de Pontuação para a Esclerose Múltipla (EDSS e EF) | 37 |
| Anexo 4. Verificação dos pressupostos para a aplicação de estatística paramétrica - | 39 |
| Anexo 5. Informações adicionais referentes ao modelo de regressão logístico | 40 |

Lista de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico A.5.1. Análise de <i>outliers</i> do modelo de regressão logístico. | 40 |
| Gráfico A.5.2. Curva ROC do modelo de regressão logístico. | 40 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas. | 7 |
| Tabela 2. Variáveis clínicas referentes à Depressão. | 10 |
| Tabela 3. Relação entre as variáveis sociodemográficas e a Depressão. | 11 |
| Tabela 4. Relação entre as variáveis clínicas gerais e a Depressão. | 12 |
| Tabela 5. Relação entre as variáveis clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão (I). | 14 |
| Tabela 6. Patologias/Manifestações clínicas decorrentes da Esclerose Múltipla. | 15 |
| Tabela 7. Terapias modificadoras da doença. | 16 |
| Tabela 8. Relação entre as variáveis clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão (II). | 16 |
| Tabela 9. Estimativas dos coeficientes de regressão referentes às variáveis significativas na predição do estado depressivo. | 17 |
| Tabela 10. Sensibilidade e Especificidade do modelo de regressão logístico. | 18 |
| Tabela A.3.1. Sistemas de Pontuação para a Esclerose Múltipla (EDSS e EF). | 37 |
| Tabela A.4.1. Verificação dos pressupostos de normalidade e de homogeneidade das variâncias. | 39 |
| Tabela A.5.1. Área abaixo da curva ROC do modelo de regressão logístico. | 40 |

Lista de Acrónimos e Siglas

| | |
|------|---|
| AP | Antecedentes pessoais |
| ATD | Antidepressivos |
| AVD | Atividades de vida diária |
| CDD | Consulta de Doenças Desmielinizantes |
| CHCB | Centro Hospitalar Cova da Beira |
| DLP | Dislipidémia |
| EDSS | Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke |
| EF | Estado Funcional |
| EM | Esclerose Múltipla |
| EMPP | Esclerose Múltipla primária-progressiva |
| EMPR | Esclerose Múltipla progressiva-recidivante |
| EMRR | Esclerose Múltipla remitente-recidivante |
| EMSP | Esclerose Múltipla secundária-progressiva |
| HTA | Hipertensão |
| SCI | Síndrome clínica isolada |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TMD | Terapias modificadoras da doença |

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica complexa que acomete o sistema nervoso central (SNC) em múltiplos focos, representando a doença não traumática mais comum do mesmo. (1-6) Tem vindo a ser considerada a patologia autoimune mais pronunciada nos tempos presentes, ainda que tenha sido descoberta em 1868 pelo médico e cientista *Jean-Martin Charcot*. (1-4)

É caracterizada por processos inflamatórios e neurodegenerativos (isto é, consiste em inflamação, desmielinização, gliose - formação de cicatrizes - e perda neuronal (7)) que atingem principalmente a substância branca do SNC, mas também a substância cinzenta, causando lesões que promovem a destruição da bainha de mielina, dos oligodendrócitos e dos axónios. (2-5) Lesões essas que ocorrem em localizações e momentos distintos, podendo-se dizer que a EM é uma patologia que “se propaga no tempo e no espaço”. (7) A sua etiologia é desconhecida, porém, foram surgindo algumas teorias que sugerem uma interação entre fatores imunológicos, genéticos, ambientais e infecciosos. (2,4) Por outro lado, existem três fatores de risco bem estabelecidos: deficiência de vitamina D; exposição ao vírus Epstein-Barr após a primeira infância e tabagismo. (7)

Afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo, contudo, a sua prevalência difere nas várias regiões, sendo que as ilhas Orkney, no norte da Escócia, apresentam a maior prevalência conhecida (250 por 100000 habitantes). (2,4,7) Também está muito difundida na Europa do Norte, onde a prevalência é de 0,1% a 0,2%, devido à falta de vitamina D como consequência da reduzida exposição solar. (4,7) Em Portugal foi estimado que existissem cerca de 4287 pacientes com EM em 2011. (8) É três vezes mais frequente no sexo feminino e, apesar de se poder apresentar em qualquer período da vida, atinge predominantemente indivíduos jovens na faixa etária dos 20-40 anos (um pouco mais tarde nos homens), sendo a segunda causa mais importante de incapacidade de origem neurológica nestes. (2,6,7,9,10)

Esta patologia neurológica tem um curso imprevisível (desde um quadro benigno até uma doença rapidamente progressiva e incapacitante que exige profundos ajustes no estilo de vida), com uma enorme variabilidade na apresentação clínica (o início varia de insidioso a abrupto), nas características patológicas e no prognóstico. (3,6,7) As manifestações clínicas (relacionados com o dano neural que bloqueia a comunicação entre as diferentes partes do SNC) fundamentais englobam: alterações sensitivas, défice motor, alterações esfinterianas, neurite ótica, diplopia, fadiga, disfunção sexual, vertigem, sinais cerebelares, disfunção cognitiva e distúrbios psiquiátricos, entre outras. (2,4,5,7) Na maior parte dos casos (85%), a manifestação inicial da EM consiste no primeiro evento de desmielinização que é denominado Síndrome clínica isolada (SCI) e, por conseguinte, os pacientes com SCI podem vir a ser diagnosticados com EM (aproximadamente 30-70%). (4,7,11,12) A sua evolução pode ser com remissões e recidivas ou progressiva e, deste modo, podem ser distinguidas quatro formas clínicas de EM: a remitente-recidivante (EMRR), que varia entre crises sintomáticas isoladas (surtos) e estados neurologicamente estáveis; a secundária-progressiva (EMSP), que começa

sempre como EMRR, transformando-se em EMSP aquando do início de uma deterioração constante da função, que pode englobar ou não a presença de episódios agudos durante a fase progressiva; a primária-progressiva (EMPP) na qual ocorre uma progressiva deterioração das funções neurológicas desde o início da doença e, por fim, a progressiva-recidivante (EMPR), que se traduz numa evolução progressiva da deterioração desde o início da doença com sobreposição de eventuais episódios. (4,7)

Não existe nenhum exame patognomónico de diagnóstico e, portanto, este é clínico, fundamentado na ocorrência de pelo menos dois eventos neurológicos consistentes com desmielinização no SNC (isto é, dois episódios sintomáticos e dois sinais que reflitam patologia em tratos de substância branca), separados temporal e anatomicamente. (2,7,10) São fulcrais uma história clínica bem detalhada e um exame físico cuidadoso pois, apesar da ressonância magnética (Critérios de McDonald Revisados - critérios atuais para o uso da RM no diagnóstico da EM (4,7,13)) ser sensível, não é específica na deteção das lesões. (10) Potenciais evocados e análise do líquido cefalorraquidiano são outros exames completos de diagnóstico que também podem auxiliar. (4,7) É importante fazer o diagnóstico diferencial com algumas patologias, tais como encefalomielite disseminada aguda, síndrome antifosfolípido, deficiência de vitamina B12, sífilis, sarcoidose, entre outras, pois nenhum sinal ou exame isolado é diagnóstico de EM. (7) O tratamento da EM não é curativo e subdivide-se em: tratamento de surtos (com glicocorticoide); terapias modificadoras da doença (TMD), que diminuem a atividade biológica da EM, e tratamento sintomático. (7) O prognóstico pode ser favorável ou drástico, dado que a maioria dos pacientes com EM clinicamente evidente acaba por apresentar incapacidade neurológica progressiva e até mesmo irreversível. (3,7,14)

A inexistência de um tratamento curativo e o carácter incerto da EM, fazem com que os pacientes, e igualmente os seus cuidadores, se tenham de adaptar constantemente às múltiplas complicações e variâncias que a EM toma, o que implica sofrimento e progressiva deterioração da qualidade de vida. (5,9,15) Complementarmente, a EM também tem um impacto substancial na capacidade de funcionamento e participação social e profissional nestes pacientes (por exemplo, na faixa etária trabalhista, é a causa mais comum de dependência de cadeira de rodas e a que faz com que mais de 60% destes pacientes possuam pensão de invalidez). (6) Por todos estes motivos, tem-se notado uma preocupação crescente com as repercussões que estes condicionantes originam, pois cada vez são mais numerosos os estudos que enfatizam a importância de investigar os sintomas psiquiátricos existentes na EM, a partir de estados precoces da doença. (9)

A presença de sintomas psiquiátricos é notória desde a primeira descrição clínica pormenorizada da *sclérose en plaques* por Charcot na *Salpêtrière* (um hospital parisiense) no século XIX (1877). (2,15-18) Estes sintomas eram relatados como choro e riso patológicos, euforia, mania, alucinações e depressão. (2,15-18) Os estudos pioneiros relacionados com este último sintoma datam de 1927, por Cottrell e Wilson's, que detetaram sintomas depressivos em 10% dos pacientes com EM que avaliaram consecutivamente. (2) Contudo, foi

apenas depois de 1950 que uma grande percentagem de investigadores voltou a sua atenção para estas observações prescientes, o que tem vindo a resultar numa literatura que está a crescer exponencialmente. (15,18)

Investigações recentes demonstraram que a depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum e mais avaliado na EM e que o risco de um paciente com EM vir a desenvolver depressão ao longo da vida é cerca de 50%, contrastando o risco de 10% da população em geral. (2,4-6,14,19-21) Note-se também que a prevalência de depressão na EM é maior do que noutras doenças crónicas, incluindo doenças neurológicas, sugerindo mecanismos fisiopatológicos comuns. (14,19,22)

Esta comorbidade da EM aparenta ser a consequência de uma complexa interação entre fatores psicológicos, biológicos, demográficos, e funcionais, no entanto, a natureza desta interação e a sua influencia na depressão ainda não está absolutamente comprovada e é alvo de muita controvérsia. (14,21,23,24) Contudo, vários estudos já demonstraram que o funcionamento neuropsicológico e outros fatores, tais como, incapacidade, curso e duração da EM, estado civil, stress, educação, suporte social, idade, rendimento financeiro, abuso do álcool, dor, ansiedade, fadiga e estado cognitivo, estão associados a sintomas depressivos na EM. (14,18)

Este transtorno de humor não é diagnosticado ou tratado em cerca de 25% dos pacientes portadores de EM, acarretando sofrimento psíquico, reduzindo a adesão às TMD, deteriorando a qualidade de vida, aumentando as taxas de hospitalização e elevando o risco de suicídio nestes pacientes (a taxa de suicídio é cerca de duas vezes mais elevada (5,6,24), que é a consequência mais catastrófica da depressão, o que é alarmante. (2,6,14)

Apesar da moderada a elevada prevalência da depressão na EM estar bem estabelecida em várias regiões do globo (14), em Portugal existem lacunas no que consta a esta temática, principalmente no que se refere aos determinantes sociodemográficos e clínicos que poderão influenciar esta relação e aos antidepressivos (ATD) usados pelos pacientes em questão. Posto isto, este presente estudo de investigação pretendeu tentar colmatar estas falhas de informação num hospital localizado na Beira Interior de Portugal, o Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), de modo a alertar para esta possível associação e a incentivar a realização de novos estudos neste âmbito ao longo de todo o país.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo Principal

- Investigar a prevalência da depressão em pacientes com EM, num intervalo de cerca de 10 anos.

1.1.2. Objetivos Secundários

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas, tanto gerais quanto referentes à EM e à depressão, em pacientes com EM.
- Identificar a existência de relação entre as características sociodemográficas e clínicas, gerais e referentes à EM, e a depressão, em pacientes com EM.

2. Materiais e Métodos

2.1. Tipo de Estudo

Pode-se caracterizar o presente estudo de investigação em:

- Observacional: pois consistiu na observação dos participantes em estudo e das suas características.
- Transversal: face à ausência de período de seguimento dos participantes, pois os dados foram colhidos num único momento.
- Retrospetivo: devido aos dados colhidos terem sido referentes a um intervalo de tempo no passado.
- Analítico: pois teve como objetivo descrever as variáveis em estudo e, ainda, estabelecer relações entre as mesmas.

2.2. Participantes & Método de recolha dos dados

Os participantes deste estudo consistiram em pacientes que frequentavam a Consulta de Doenças Desmielinizantes (CDD) no CHCB, localizado na Covilhã, Portugal.

É de notar que este estudo se iniciou após ter ocorrido a sua aprovação por parte do Conselho de Administração do CHCB (Anexo 1), em 28 de julho de 2016. Em 12 de abril de 2017 a Comissão de Ética para a Saúde do CHCB (Anexo 2) também o aprovou. Posto isto, foram recolhidos sistematicamente vários dados dos pacientes supracitados, entre julho e agosto de 2016, referentes a um intervalo de, aproximadamente, 10 anos e 6 meses, isto é, desde janeiro de 2006 a julho de 2016. Esta recolha foi efetuada através da pesquisa em dois softwares diferentes e que se complementaram, o iMed® Versão 6.1 e o SClínico® Hospitalar. O primeiro tem vindo a ser considerado como o principal software internacional para o registo e armazenamento de dados de pacientes com EM, permitindo a criação de uma base de dados com informações sociodemográficas e clínicas e, ainda, com o histórico de tratamento destes doentes. (25) Sendo esta base de dados utilizada também neste centro hospitalar, recorri à mesma para obter uma listagem que continha os números dos processos de todos os pacientes que frequentavam a CDD e, também, de modo a recolher alguns dos dados relevantes ao estudo. O segundo consiste num sistema de informação evolutivo português, em forma de aplicação, criado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde para o Serviço Nacional de Saúde, que permite a uniformização dos procedimentos dos registos clínicos eletrónicos, de forma a garantir a normalização da informação e a facilidade do seu acesso e partilha entre os profissionais de saúde de diversas áreas. (26) A partir deste foram observadas todas as consultas dos pacientes que constavam da listagem obtida anteriormente e foi feita a recolha de dados adicionais englobados no intervalo de tempo pretendido e, também, a comparação e complementação dos dados previamente retirados da primeira plataforma mencionada.

Apesar de terem sido obtidos os dados pertencentes à totalidade dos pacientes que frequentavam a CDD e que perfaziam o total de 109, após a aplicação dos critérios de

inclusão (frequentar a CDD; diagnóstico de EM de acordo com os Critérios de McDonald Revisados (13)) e de exclusão (ausência de registos clínicos da CDD no SClínico® Hospitalar, apesar de a frequentar, e/ou no iMed® Versão 6.1.; ausência no comparecimento à CDD desde 2014), apenas foram considerados para o estudo 86 destes pacientes.

2.3. Análise Estatística

Após a recolha dos dados, os mesmos foram registados informaticamente, com recurso ao Microsoft® Excel 2016, de modo a criar uma base de dados que englobou toda a informação relevante dos pacientes. Tendo em conta os objetivos inicialmente instituídos e as particularidades do estudo, essa informação foi, por sua vez, agrupada em variáveis, de carácter sociodemográfico e clínico, a partir das quais se realizou a análise estatística (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas.

| | |
|---|---|
| <u>VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS</u> | Idade ^{#1} |
| | Sexo ^{#3} |
| | Área de residência ^{#3} |
| | Estado civil ^{#3} |
| | Atividade profissional ^{#3} |
| | Nível de escolaridade ^{#2} |
| <u>VARIÁVEIS CLÍNICAS</u> | Depressão ^{#3} |
| | Antidepressivos ^{#3} |
| | Dependência nas Atividades de vida diária (AVD) ^{#3} |
| | Número de Antecedentes pessoais (AP)/Multimorbilidades ^{#2} |
| | Hipertensão (HTA) ^{#3} |
| | Dislipidémia (DLP) ^{#3} |
| | Patologias neurológicas ^{#3} |
| | Patologias menos frequentes ^{#3} |
| | Número de anos desde o início da EM, segundo o tipo de início ^{#2} |
| | Número de anos desde o início da EM ^{#1} |
| | Número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado ^{#1, #2} |
| | Idade de diagnóstico confirmado de EM ^{#1, #2} |
| | Duração da EM desde o diagnóstico confirmado ^{#1, #2} |
| | Curso da EM ^{#3} |
| | Número de surtos de EM ^{#1, #2} |
| | EDSS mais recente ^{#1, #2} |
| Patologias/Manifestações clínicas decorrentes da EM ^{#3} | |
| Terapias modificadoras da doença ^{#3} | |
| Número de TMD usadas ao longo do tempo ^{#1} | |

^{#1} - Variável escalar; ^{#2} - Variável ordinal; ^{#3} - Variável nominal.

Quanto à tabela anterior é importante tecer informações relativas a quatro das variáveis apresentadas. Posto isto, é de ressaltar que a variável “Depressão” foi definida de acordo

com a toma ou não de ATD aquando do registo da existência de estados de humor depressivos, tendo sido este o critério assumido como válido para que um paciente tenha sido diagnosticado com depressão em qualquer momento durante o intervalo de tempo que o estudo investiga. Em relação à variável “EDSS mais recente”, é de notar que se baseia na Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS), que é um método de quantificar a incapacidade na EM. Esta escala quantifica as incapacidades ocorridas durante a evolução da EM com o decorrer do tempo em oito sistemas funcionais (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, vesical, intestinal, visual, cerebral e outros) e permite que os neurologistas atribuam uma pontuação do Estado Funcional (EF) em cada um deles. Pontuações totais de EDSS entre 1.0 e 4.5 são atribuídas a pacientes com EM que são totalmente ambulatoriais, enquanto que pontuações entre 5.0 a 9.5 definem pacientes que têm a deambulação comprometida. (1) (Anexo 3) No que concerne às patologias neurológicas, é de referir que estas consistiam nas seguintes: enxaqueca, meningite, nevralgia intercostal, doença cerebral vascular não especificada, aneurisma da artéria cerebral média direita, hemorragia subaracnoídea (cirurgia com sucesso), trombose do seio lateral, lipoma do “*filum terminale*”, alterações degenerativas da coluna lombossagarada com hérnia, hérnia discal cervical, discopatia cervical, espondiloartrose cervical, quisto de *Tarlov*, doença de Alzheimer, síndrome parkinsoniano, síndrome demencial não especificado. Por fim, as patologias menos frequentes incluíam doenças do foro psiquiátrico, reumatológico, endócrino, otorrinolaringológico, respiratório, hepático, da vesícula biliar, renal, urológico e oncológico (tumores benignos e malignos).

A análise estatística foi efetuada com recurso ao software IBM® SPSS® Statistics, Versão 23.0, para Windows®, após a importação da base de dados antecipadamente produzida. Considerou-se um nível de significância de 5% ($p\text{-value} < 0,05$).

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva com a finalidade de sumariar os dados em análise. Para as variáveis qualitativas (nominais e ordinais), subdivididas em categorias ou classes, foram obtidas as frequências absoluta (f) e relativa (%). Enquanto que para as variáveis quantitativas foram determinados a média, o desvio-padrão ($d.p.$) e os valores mínimo (Mín) e máximo (Máx).

É importante referir que algumas das variáveis presentes no estudo têm em falta informação relativa a alguns pacientes, devido à inexistência de registos. Estas situações foram denominadas por “*missings*” e representadas por f (%).

De seguida, para avaliar a relação entre as variáveis, aplicaram-se alguns métodos de inferência estatística, nomeadamente:

- O Teste do qui-quadrado de *Pearson* foi usado para verificar a existência de relação entre duas variáveis qualitativas. Recorreu-se ao Teste exato de *Fisher* sempre que mais de 20% das células da tabela de contingência apresentaram frequência esperada inferior a 5. Para quantificar o grau de associação entre as variáveis que demonstraram existência de relação, foi calculado o Coeficiente de associação V de *Cramer* (V). A classificação do grau de associação foi feita com base no seguinte critério (27):

$V < 0,1 \rightarrow$ associação insignificante;

$0,1 \leq V < 0,3 \rightarrow$ associação fraca;

$0,3 \leq V < 0,5 \rightarrow$ associação moderada;

$V \geq 0,5 \rightarrow$ associação forte.

▪ O Teste *t-Student* para amostras independentes foi utilizado para comparar a média de dois grupos. Recorreu-se ao teste de *Mann Whitney* sempre que os pressupostos exigidos para o uso do teste anterior não se verificaram (normalidade e homogeneidade das variâncias). O pressuposto da normalidade foi apurado através do teste de *Kolmogorov-Smirnov* ($n \geq 30$). O pressuposto da homogeneidade das variâncias foi averiguado através do teste de *Levene*. A verificação destes pressupostos para as variáveis em questão encontra-se no Anexo 4.

▪ Através do Modelo de Regressão Logístico pretendeu-se ajustar um modelo que permitisse a predição de estados depressivos a partir de várias variáveis presentes no estudo. O método utilizado para seleção das variáveis independentes foi o *Forward Stepwise (Likelihood Ratio)*. (28)

3. Resultados

Este trabalho de investigação incidiu no estudo de 86 pacientes, dos quais 53 (61,6%) tinham sido ou eram portadores de depressão e 33 (38,4%) revelaram a ausência de sintomas depressivos em qualquer momento. Foram recolhidos todos os ATD efetuados pelos pacientes ao longo do intervalo de tempo que o estudo acomete. Daqui se concluiu que foram prescritos 14 fármacos diferentes, tendo sido o escitalopram o mais usado (32 pacientes) e a amitriptilina (1 paciente) e a tianeptina (1 paciente) as menos usadas. (Tabela 2)

Tabela 2. Variáveis clínicas referentes à Depressão.

| <u>DEPRESSÃO</u> (Missings: 0 (0)) | Sim Não | 53 (61,6) 33 (38,4) |
|---------------------------------------|---------------|------------------------|
| <u>ANTIDEPRESSIVOS</u> | Escitalopram | 32 (60,4) |
| | Citalopram | 2 (3,8) |
| | Sertralina | 7 (13,2) |
| | Fluoxetina | 7 (13,2) |
| | Paroxetina | 3 (5,7) |
| | Fluvoxamina | 2 (3,8) |
| | Amitriptilina | 1 (1,9) |
| | Tianeptina | 1 (1,9) |
| | Venlafaxina | 5 (9,4) |
| | Duloxetina | 6 (11,3) |
| | Bupropiona | 3 (5,7) |
| | Trazodona | 12 (22,6) |
| | Mirtazapina | 7 (13,2) |
| | Agomelatina | 2 (3,8) |

3.1. Relação entre as Características sociodemográficas e a Depressão

Os participantes deste estudo apresentavam uma idade média de aproximadamente 48 anos ($48,41 \pm 11,336$) e as suas idades estavam situadas entre os 19 e os 76 anos. Constatou-se também que havia uma maior prevalência de indivíduos do sexo feminino, apresentando uma relação sexo feminino/ sexo masculino de 2,91:1, aproximadamente. Quanto à área de residência, havia um número ligeiramente maior de pacientes que viviam em área urbana. Em relação ao estado civil, a maior parte dos pacientes eram casados. Afere-se ainda que existiam poucos pacientes que eram desempregados e apenas um ainda estudava. Na variável “nível de escolaridade”, apesar de existirem vários *missings*, foi possível verificar que havia uma menor percentagem de pacientes que frequentaram somente o ensino primário e o básico.

Os resultados mostraram que a média de idades é diferente para os pacientes com e sem depressão ($p=0,029$), sendo que a idade é significativamente superior nos que apresentaram depressão.

Relativamente ao sexo, demonstrou-se que a existência de depressão está relacionada com o mesmo ($p=0,025$) e que era no sexo feminino que a depressão era mais frequente

(83%). Pela análise do Coeficiente de associação V de *Cramer*, conclui-se que a associação entre estas variáveis é fraca ($V=0,250$; $p=0,025$).

A presença de depressão não está relacionada nem com a área de residência nem com o estado civil ($p>0,05$).

Para uma significância de 5% a presença de depressão não está associada à atividade profissional, porém, parece haver uma tendência para a existência de uma relação entre estas duas variáveis ($p=0,078<0,1$). Segundo a análise do Coeficiente de associação V de *Cramer*, constatou-se que estas variáveis têm uma associação fraca ($V=0,288$; $p=0,074$). Também foi possível concluir que era nos indivíduos reformados que a depressão era mais frequente (47,9%).

Similarmente à situação descrita no parágrafo anterior, a presença de depressão não está relacionada com o nível de escolaridade considerando uma significância de 5%, no entanto, parece existir uma tendência para a presença de relação entre as variáveis ($p=0,057<0,1$). A partir da análise do Coeficiente de associação V de *Cramer*, constatou-se que estas variáveis têm uma associação moderada ($V=0,418$; $p=0,076$). É de referir que era em pacientes com o ensino secundário que a depressão era mais frequente.

Todas estas informações estão relatadas na tabela que se segue (Tabela 3).

Tabela 3. Relação entre as variáveis sociodemográficas e a Depressão.

| | Categorias/Classes | | DEPRESSÃO | | p-value |
|--|--|---|---|--|---------------------|
| | | | Sim (n=53) | Não (n=33) | |
| IDADE (Missings: 1 (1,2)) | | 48,41±11,336 MÍN: 19; MÁX: 76 | 50,54± 10,599 | 45,06±11,80 6 | 0,029 ^{#3} |
| SEXO (Missings: 0 (0)) | Masculino Feminino | 22 (25,6) 64 (74,4) | 9 (17,0) 44 (83,0) | 13 (39,4) 20 (60,6) | 0,025 ^{#1} |
| ÁREA DE RESIDÊNCIA (Missings: 1 (1,2)) | Rural Urbana | 38 (44,7) 47 (55,3) | 22 (42,3) 30 (57,7) | 16 (48,5) 17 (51,5) | 0,657 ^{#1} |
| ESTADO CIVIL (Missings: 8 (9,3)) | Solteiro Casado Divorciado | 12 (15,4) 60 (76,9) 6 (7,7) | 6 (12,2) 40 (81,6) 3 (6,1) | 6 (20,7) 20 (69,0) 3 (10,3) | 0,412 ^{#2} |
| ATIVIDADE PROFISSIONAL (Missings: 8 (9,3)) | Empregado Desempregado Reformado Estudante | 38 (48,7) 8 (10,3) 31 (39,7) 1 (1,3) | 19 (39,6) 6 (12,5) 23 (47,9) 0 (0,0) | 19 (63,3) 2 (6,7) 8 (26,7) 1 (3,3) | 0,078 ^{#2} |
| NÍVEL DE ESCOLARIDADE (Missings: 47 (54,7)) | Ensino Primário Ensino Básico Ensino Secundário Ensino Superior | 4 (10,2) 3 (7,7) 17 (43,6) 15 (38,5) | 1 (4,2) 1 (4,2) 14 (58,3) 8 (33,3) | 3 (20,0) 2 (13,3) 3 (20,0) 7 (46,7) | 0,057 ^{#2} |

^{#1} - Teste do qui-quadrado de *Pearson*; ^{#2} - Teste Exato de *Fisher*; ^{#3} - Teste t-*Student*.

3.2. Relação entre as Características clínicas gerais e a Depressão

Dos 86 pacientes estudados foi possível concluir que, apesar de todos terem o diagnóstico de EM, exclusivamente uma minoria apresentava algum tipo de dependência nas suas AVD (10,5%). Constatou-se também que mais de metade dos participantes possuía apenas um ou nenhum antecedente pessoal ou multimorbilidade (56,9%). Por outro lado, apenas um paciente apresentou ter mais de seis antecedentes pessoais ou multimorbilidades. Aferiu-se ainda que a maior percentagem dos doentes não era portadora de HTA, DLP, patologias neurológicas ou outras menos frequentes.

Através da análise da tabela 4, afere-se que a presença de depressão não está relacionada com a dependência nas AVD ($p=0,472$), com o número de AP/Multimorbilidades ($p=1,721$) ou com a existência ou não de HTA ($p=0,357$), de DLP ($p=1,000$) e de patologias menos frequentes ($p=0,637$). Em oposição, conclui-se que a presença de depressão está relacionada com a existência de patologias neurológicas ($p=0,040$). Através da análise do Coeficiente de associação V de *Cramer*, constatou-se ainda que estas variáveis têm uma associação fraca ($V=0,237$; $p=0,040$).

Tabela 4. Relação entre as variáveis clínicas gerais e a Depressão.

| | Categorias/Classes | | DEPRESSÃO | | p-value |
|---|---|--|--|---|---------------------|
| | | | Sim (n=53) | Não (n=33) | |
| DEPENDÊNCIA NAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA (Missings: 0 (0)) | Sim Não | 9 (10,5) 77 (89,5) | 7 (13,2) 46 (86,8) | 2 (6,1) 31 (93,9) | 0,472 ^{#2} |
| NÚMERO DE ANTECEDENTES PESSOAIS/MULTIMORBILIDADES (Missings: 0 (0)) | [0-1] [2-3] [4-5] [6-7] [8-9] | 49 (56,9) 27 (31,4) 9 (10,5) 0 (0,0) 1 (1,2) | 30 (56,6) 14 (26,4) 8 (15,1) 0 (0,0) 1 (1,9) | 19 (57,6) 13 (39,4) 1 (3,0) 0 (0,0) 0 (0,0) | 0,172 ^{#2} |
| HIPERTENSÃO (Missings: 0 (0)) | Sim Não | 12 (14,0) 74 (86,0) | 9 (17,0) 44 (83,0) | 3 (9,1) 30 (90,9) | 0,357 ^{#2} |
| DISLIPIDÉMIA (Missings: 0 (0)) | Sim Não | 12 (14,0) 74 (86,0) | 7 (13,2) 46 (86,8) | 5 (15,2) 28 (84,8) | 1,000 ^{#2} |
| PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS (Missings: 0 (0)) | Pelo menos uma Nenhuma | 15 (17,4) 71 (82,6) | 13 (24,5) 40 (75,5) | 2 (6,1) 31 (93,9) | 0,040 ^{#1} |
| PATOLOGIAS MENOS FREQUENTES (Missings: 0 (0)) | Pelo menos uma Nenhuma | 26 (30,2) 60 (69,8) | 15 (28,3) 38 (71,7) | 11 (33,3) 22 (66,7) | 0,637 ^{#1} |

^{#1} - Teste do qui-quadrado de *Pearson*; ^{#2} - Teste Exato de *Fisher*.

3.3. Relação entre as Características clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão

Neste estudo de investigação é muito relevante focar a atenção nos padrões e características com que a EM se revela nos vários pacientes.

Verificou-se que a doença se manifestou inicialmente em mais de 90% dos pacientes com uma SCI, sendo que somente em 6 pacientes cursou logo de início na sua forma primária progressiva. É de referir que aproximadamente metade dos pacientes teve os primeiros indícios de EM num intervalo de há 11 a 20 anos atrás com uma SCI e que o número médio de anos desde o início da EM é de aproximadamente 14 ($14,02 \pm 7,914$), sendo o número mínimo de anos de 1 e o máximo de 42, independentemente do tipo de início. Constatou-se que, desde o surgimento da primeira sintomatologia até ao estabelecimento do diagnóstico de EM, a média referente a este período foi de $2,26 (\pm 5,202)$ anos, pois, não obstante do intervalo máximo ser de 29 anos, na maior parte dos pacientes o diagnóstico foi confirmado no próprio ano de início da EM ou até 5 anos. A idade média do diagnóstico confirmado foi de $36,6 (\pm 10,721)$ anos, tendo sido feito o mais precoce aos 16 anos e o mais tardio aos 74 anos de idade. Adicionalmente, foi entre os 20 e os 59 anos de idade que a grande percentagem dos pacientes foi diagnosticada com EM. A partir do diagnóstico confirmado, a duração mínima da EM revelou ser de 1 ano, enquanto que a máxima foi de 26 anos, existindo simplesmente 9,3% dos pacientes com mais de 21 anos de diagnóstico instituído.

Os resultados da Tabela 5 demonstraram que a média de idades do diagnóstico confirmado de EM é diferente para os pacientes com e sem depressão ($p=0,007$), sendo que a idade é significativamente superior nos que apresentam depressão. Por outro lado, a média do número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado não é significativamente diferente entre os pacientes com e sem depressão ($p>0,05$), contudo, parece haver uma tendência para que seja superior nos pacientes com depressão ($p=0,084<0,1$). É de notar que não existe significância estatística considerando as restantes variáveis em análise presentes nesta tabela.

Tabela 5. Relação entre as variáveis clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão (I).

| | Categorias/Classes | | DEPRESSÃO | | p-value |
|---|--------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------|---------------------|
| | | | Sim (n=53) | Não (n=33) | |
| NÚMERO DE ANOS DESDE O INÍCIO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA, SEGUNDO O TIPO DE INÍCIO (Missings: 0 (0)) | SCI [1-10] | 25 (29,0) | 14 (26,4) | 11 (33,3) | 0,476 ^{#1} |
| | SCI [11-20] | 40 (46,5) | 22 (41,5) | 18 (54,5) | |
| | SCI [21-30] | 12 (14,0) | 10 (18,9) | 2 (6,1) | |
| | SCI [31-40] | 2 (2,3) | 1 (1,9) | 1 (3,0) | |
| | SCI [41-50] | 1 (1,2) | 1 (1,9) | 0 (0,0) | |
| | EMPP [1-10] | 4 (4,7) | 3 (5,7) | 1 (3,0) | |
| EMPP [11-20] | 2 (2,3) | 2 (3,8) | 0 (0,0) | | |
| NÚMERO DE ANOS DESDE O INÍCIO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA (Missings: 0 (0)) | | 14,02±7,914 Mín: 1; Máx: 42 | 14,53±8,294 | 13,21±7,313 | 0,638 ^{#3} |
| NÚMERO DE ANOS DESDE O INÍCIO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA ATÉ AO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO (Missings: 0 (0)) | [0-5] | 78 (90,7) | 46 (86,8) | 32 (97,0) | 0,523 ^{#1} |
| | [6-11] | 3 (3,5) | 3 (5,7) | 0 (0,0) | |
| | [12-17] | 3 (3,5) | 2 (3,8) | 1 (3,0) | |
| | [18-23] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | [24-29] | 2 (2,3) | 2 (3,8) | 0 (0,0) | |
| | | 2,26±5,202 Mín: 0; Máx: 29 | 2,92±6,092 | 1,18±3,107 | |
| IDADE DO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (Missings: 0 (0)) | [0-19] | 3 (3,5) | 1 (1,9) | 2 (6,1) | 0,111 ^{#1} |
| | [20-39] | 50 (58,1) | 27 (50,9) | 23 (69,7) | |
| | [40-59] | 31 (36,0) | 23 (43,4) | 8 (24,2) | |
| | [60-79] | 2 (2,4) | 2 (3,8) | 0 (0,0) | |
| | | 36,6±10,721 Mín: 16; Máx: 74 | 39,02±11,048 | 32,73±9,046 | |
| DURAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA DESDE O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO (Missings: 0 (0)) | [1-5] | 19 (22,1) | 12 (22,6) | 7 (21,2) | 0,572 ^{#1} |
| | [6-10] | 17 (19,8) | 10 (18,9) | 7 (21,2) | |
| | [11-15] | 24 (27,9) | 17 (32,1) | 7 (21,2) | |
| | [16-20] | 18 (20,9) | 8 (15,1) | 10 (30,3) | |
| | [21-25] | 7 (8,1) | 5 (9,4) | 2 (6,1) | |
| | [26-30] | 1 (1,2) | 1 (1,9) | 0 (0,0) | |
| | 11,77±6,449 Mín: 1; Máx: 26 | 11,60±6,494 | 12,03±6,469 | 0,767 ^{#2} | |

^{#1} - Teste Exato de Fisher; ^{#2} - Teste t-Student; ^{#3} - Teste de Mann-Whitney.

A respeito dos tipos clínicos que a EM pode apresentar, comprovou-se que 68 pacientes possuíam EMRR, sendo este o curso mais frequente da doença nestes participantes, 3 pacientes apresentavam EMPP e somente um apresentava EMSP, sendo este o curso menos frequente. Há um conjunto de pacientes que sofreram transição quanto ao tipo de EM ao longo do tempo, existindo 12 pacientes com alteração de EMRR para EMSP e unicamente 2 pacientes com mudança de EMPP para EMRR. O número de surtos sofridos por estes pacientes, tendo em conta as suas características particulares da EM, variou entre nenhum e 26 surtos. Constatou-se, também, que 70,9% dos participantes não sofreu nenhum ou teve até 4 surtos e que somente 12,8% teve mais de 10 surtos. Neste estudo, optou-se por considerar apenas o EDSS mais recente de cada paciente desde janeiro de 2006 a julho de 2016, por este se ter apresentado como o mais fidedigno, devido à lacuna de registo da pontuação desta escala em inúmeras consultas. É importante referir que em 6 pacientes não se encontrou nenhum registo relativo a esta variável. Por conseguinte, foi possível concluir que 60% dos pacientes apresentou pontuação de 0,0 a 2,0 nesta escala e que apenas 1 doente possuía uma

classificação entre 4,5 e 5,0. É de notar também que o EDSS registado mais elevado foi de 8,0, tendo em consideração que a escala compreende pontuações de 0,0 a 10,0.

Com relação à sintomatologia da EM, esta pode ser muito ampla, podendo os sintomas variar entre severos ou então bem “silenciosos”. Posto isto, nos pacientes em estudo, existe uma gama de patologias ou manifestações clínicas decorrentes da EM (Tabela 6). Denotou-se que existiam 63 pacientes que não possuíam nenhuma destas patologias e 23 que eram portadores de uma ou mais, sendo a disfunção vesical e a disfunção sexual masculina as mais frequentes entre estes últimos.

Adicionalmente, o tratamento que visa reduzir a atividade biológica (7) da EM é realizado através de vários fármacos, que são denominados TMD. Cada paciente que foi inserido na investigação foi prescrito somente com um fármaco de cada vez, não existindo mais do que uma TMD a ser prescrita ao mesmo tempo. Deste modo, foram recolhidos todos os fármacos realizados por todos os pacientes ao longo do intervalo de tempo (Tabela 7) que o estudo engloba, de onde se pôde concluir que foram 6 as TMD mais prescritas ao longo do tempo, mais especificamente, Rebif®, Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Gilenya® e Copaxone®. Dado que o tratamento com interferão beta gerou preocupações na comunidade científica desde muito cedo pelo seu efeito adverso possivelmente potenciador ou agravante da depressão na EM (4,5), era pretendido aferir se, neste estudo, existia alguma relação entre a toma de interferão beta e a depressão. Contudo tal não foi possível pois, ao longo do intervalo de tempo do estudo, todos os pacientes já haviam sido prescritos com interferão beta, o que não permitiria tirar conclusões. O número médio de TMD usadas ao longo do tempo foi de 2,47(±1,493), existindo 2 pacientes com EM sem toma de TMD (por vontade própria) e havendo um máximo de 6 TMD utilizadas pelo mesmo paciente no decorrer do intervalo de tempo suprarreferido.

A partir da Tabela 8 foi possível concluir que a média do número de TMD usadas ao longo do tempo é diferente para os pacientes com e sem depressão (p=0,038), sendo que o número é significativamente superior nos que apresentam depressão. É de ressaltar que a presença de depressão não é influenciada significativamente pelas restantes variáveis presentes nesta tabela.

Tabela 6. Patologias/Manifestações clínicas decorrentes da Esclerose Múltipla.

| <u>PATOLOGIAS/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DECORRENTES DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | | |
|--|--|---------|
| | Epilepsia | 1 (1,2) |
| | Síndrome vertiginoso periférico (por surtos) | 1 (1,2) |
| | Dificuldades na marcha/incapacidade motora | 2 (2,3) |
| | Tetraparesia | 1 (1,2) |
| | Disfunção cognitiva | 2 (2,3) |
| | Patologias urológicas não especificadas | 3 (3,5) |
| | Problemas urinários não especificados | 1 (1,2) |
| | Incontinência urinária | 2 (2,3) |
| | Disfunção uretral | 1 (1,2) |
| | Bexiga neurogénica | 3 (3,5) |
| | Disfunção vesical | 6 (7,0) |
| | Disfunção sexual masculina | 7 (8,1) |
| | Síndrome vesical | 1 (1,2) |
| | Disfunção genito-urinária | 1 (1,2) |

Tabela 7. Terapias modificadoras da doença.

| | | |
|--|-----------------------------------|-----------|
| <u>TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA</u> | Rebif® (interferão beta-1a) | 21 (24,1) |
| | Avonex® (interferão beta-1a) | 39 (44,8) |
| | Betaferon® (interferão beta-1b) | 35 (40,2) |
| | Extavia® (interferão beta-1b) | 29 (33,3) |
| | Imuran® (azatioprina) | 4 (4,6) |
| | Tysabri® (natalizumab) | 12 (13,8) |
| | Gilenya® (fingolimod) | 25 (28,7) |
| | Copaxone® (acetato de glatiramer) | 20 (23,0) |
| | Tecdifera® (fumarato de dimetilo) | 6 (6,9) |
| | Novantrone® (mitoxantrona) | 1 (1,1) |
| | IGIV (imunoglobulina intravenosa) | 6 (6,9) |
| | Plegridy® (peginterferão beta-1a) | 1 (1,1) |

Tabela 8. Relação entre as variáveis clínicas referentes à Esclerose Múltipla e a Depressão (II).

| | Categorias/Classes | | DEPRESSÃO | | p-value |
|--|--------------------|----------------------------------|------------|------------|---------------------|
| | | | Sim (n=53) | Não (n=33) | |
| <u>CURSO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> (Missings: 0 (0)) | EMRR | 68 (79,1) | 41 (77,4) | 27 (81,8) | 0,371 ^{#2} |
| | EMPP | 3 (3,5) | 3 (5,7) | 0 (0,0) | |
| | EMSP | 1 (1,2) | 0 (0,0) | 1 (3,0) | |
| | EMRR->EMSP | 12 (13,9) | 7 (13,2) | 5 (15,2) | |
| | EMPP->EMPR | 2 (2,3) | 2 (3,8) | 0 (0,0) | |
| <u>NÚMERO DE SURTOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> (Missings: 0 (0)) | [0-4] | 61 (70,9) | 33 (62,3) | 28 (84,8) | 0,192 ^{#2} |
| | [5-9] | 14 (16,3) | 10 (18,9) | 4 (12,1) | |
| | [10-14] | 8 (9,3) | 7 (13,2) | 1 (3,0) | |
| | [15-19] | 1 (1,2) | 1 (1,9) | 0 (0,0) | |
| | [20-24] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | [25-29] | 2 (2,3) | 2 (3,8) | 0 (0,0) | |
| | | 3,97±4,981 Mín: 0; Máx: 26 | 4,66±5,854 | 2,85±2,852 | |
| <u>EDSS MAIS RECENTE</u> (Missings: 6 (7,0)) | [0,0-1,0] | 27 (33,8) | 13 (27,1) | 14 (43,8) | 0,833 ^{#2} |
| | [1,5-2,0] | 21 (26,2) | 13 (27,1) | 8 (25,0) | |
| | [2,5-3,0] | 7 (8,8) | 5 (10,4) | 2 (6,3) | |
| | [3,5-4,0] | 4 (5,0) | 3 (6,3) | 1 (3,1) | |
| | [4,5-5,0] | 1 (1,2) | 1 (2,1) | 0 (0,0) | |
| | [5,5-6,0] | 6 (7,5) | 3 (6,3) | 3 (9,4) | |
| | [6,5-7,0] | 8 (10,0) | 6 (12,5) | 2 (6,3) | |
| | [7,5-8,0] | 6 (7,5) | 4 (8,3) | 2 (6,3) | |
| | | 2,84±2,494 Mín: 0; Máx: 8 | 3,11±2,537 | 2,44±2,409 | |
| <u>PATOLOGIAS/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DECORRENTES DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> (Missings: 0 (0)) | Pelo menos uma | 23 (26,7) | 16 (30,2) | 7 (21,2) | 0,456 ^{#1} |
| | Nenhuma | 63 (73,3) | 37 (69,8) | 26 (78,8) | |
| <u>NÚMERO DE TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA USADAS AO LONGO DO TEMPO</u> (Missings: 0 (0)) | | 2,47±1,493 Mín: 0; Máx: 6 | 2,75±1,580 | 2,00±1,225 | 0,038 ^{#3} |

^{#1} - Teste do qui-quadrado de Pearson; ^{#2} - Teste Exato de Fisher; ^{#3} - Teste de Mann-Whitney.

3.4. Modelo de Regressão Logístico

Para finalizar este capítulo, tentou ajustar-se um modelo de regressão logístico, considerando como variável dependente a variável depressão e como variáveis independentes a idade, o sexo, a atividade profissional, o número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado, a idade do diagnóstico confirmado de EM, o número de surtos e o EDSS mais recente.

A Tabela 9 apresenta as estimativas para os coeficientes de regressão, as *Odds* rácio (Exp (B)) e os intervalos de confiança (IC) para as *Odds*, no que respeita às variáveis significativas na predição do estado depressivo. Com isto, foi possível concluir que, quer o número de surtos, quer a idade do diagnóstico confirmado de EM interferem significativamente no facto dos pacientes apresentarem ou não depressão ($p < 0,05$). Através das *Odds* rácio, pôde-se concluir ainda que:

- um paciente que tenha tido mais um surto de EM, tem uma chance 1,201 vezes superior de ter depressão;
- um paciente que tenha mais um ano de idade aquando do diagnóstico confirmado de EM, tem uma possibilidade 1,095 vezes superior de ter depressão.

Tabela 9. Estimativas dos coeficientes de regressão referentes às variáveis significativas na predição do estado depressivo.

| | B | p-value | Exp(B) | Intervalo de confiança de 95% para EXP(B) | |
|---|--------|---------|--------|---|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| <u>NÚMERO DE SURTOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | 0,183 | 0,028 | 1,201 | 1,020 | 1,414 |
| <u>IDADE DO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | 0,090 | 0,005 | 1,095 | 1,028 | 1,166 |
| Constante | -3,493 | 0,007 | 0,030 | | |

Através da análise da Tabela 10 foi possível aferir que o modelo classifica bem cerca de 68,5% dos dados, sendo a sua sensibilidade de $(28/43) = 65,1\%$ (o que significa que o modelo classifica corretamente 65,1% dos indivíduos diagnosticados com depressão) e a especificidade de $(22/30) = 73,3\%$ (o que significa que o modelo classifica corretamente 73,3% dos indivíduos que não apresentam depressão).

Tabela 10. Sensibilidade e Especificidade do modelo de regressão logístico.

| | | Previsto | | |
|-------------------|-----|------------------|-----|---------------------|
| | | <u>DEPRESSÃO</u> | | Percentagem correta |
| | | Não | Sim | |
| <u>DEPRESSÃO</u> | Não | 22 | 8 | 73,3 |
| | Sim | 15 | 28 | 65,1 |
| Percentagem total | | | | 68,5 |

Nota: o valor de corte é de 0,600.

O Anexo 5 apresenta informações adicionais referentes a este modelo de regressão logístico.

4. Discussão

Neste estudo, dos 86 participantes incluídos, 53 revelaram ter tido depressão em algum momento desde janeiro de 2006 a julho de 2016. Isto permite concluir que, neste intervalo de 10 anos e 6 meses, a prevalência de depressão foi de 61,6%. Esta prevalência revelou ser superior a vários estudos internacionais, onde variou de 11% a 59,4% (14,19,21,29-35), e a um nacional (1). Uma prevalência semelhante à deste estudo também foi encontrada. (11) Os antidepressivos prescritos a estes pacientes em estados de humor depressivos foram tidos como critério para a presença de depressão nos mesmos e, apesar de terem sido usados 14 fármacos diferentes, o escitalopram foi o mais usado. Um estudo realizado em Portugal apurou que apenas 12,8% dos pacientes estavam medicados com ATD. (1) É de notar que, na Suécia, 25% de todos os pacientes com EM foram prescritos com um ATD durante um período de 6 meses, o que revela que pelo menos um quarto dos pacientes manifestou sintomatologia depressiva nesse período de tempo. (6) Num estudo levado a cabo por *Giordano A. et al* (19), apenas 8% dos participantes recebiam ATD. Noutro estudo realizado na Croácia com um número de participantes semelhante ao deste trabalho de investigação, detetou-se que apenas 21,9% dos pacientes apresentavam critérios de depressão e que destes apenas 43,8% tomavam ATD (é de notar também que 75% dos pacientes com depressão não informaram o neurologista acerca do seu transtorno de humor, o que pode também ter ocorrido no presente trabalho em relação a alguns pacientes). (35)

Os participantes deste estudo tinham entre 19 e 76 anos e a sua idade média foi de aproximadamente 48 anos ($48,41 \pm 11,336$). A idade média apresentada por estes pacientes é condicente com alguns trabalhos recentes. (21,30,34) Constatou-se ainda que a idade é significativamente maior nos pacientes que apresentam depressão, sendo de $50,54 \pm 10,599$ anos. Porém, estes resultados são controversos, já que alguns autores não encontraram relação entre a depressão e a idade dos pacientes (32,34) e outros encontraram. (1,14)

Entre os participantes, 74,4% eram do sexo feminino, denotando-se uma maior prevalência deste sexo relativamente ao masculino, com uma relação de aproximadamente 2,91:1, respetivamente. Isto corrobora as informações presentes na maior parte dos estudos, que apontam para uma percentagem de cerca de 70% de indivíduos do sexo feminino. (11,14,21,30,32,34) No presente estudo, a existência de depressão está relacionada com o sexo, sendo mais frequente no sexo feminino, com uma percentagem de 83,0%. Enquanto que alguns estudos corroboram esta relação (1,34), na literatura também existe quem defenda o contrário. (4)

O local de residência dos pacientes pode representar um fator sociofamiliar muito importante para os mesmos e, enquanto que 55,3% dos pacientes residiam em área rural, 44,7% residiam em área urbana. A presença de depressão não está relacionada com a área de residência. Um estudo realizado em Itália, tomou em atenção esta característica, mas nenhuma relação foi estudada. (19)

A maior parte dos participantes eram casados, perfazendo um total de 60 (76,9%) e, apesar de se ter apurado que a presença de depressão não estava relacionada com o estado civil, existe bibliografia disponível que constata o contrário. (18)

Quanto à atividade profissional 48,7% dos pacientes estavam empregados e 39,7% estavam reformados, enquanto que apenas 10,3% estavam desempregados e 1,3% era a percentagem de estudantes, que correspondia a apenas 1. Existe uma tendência para a existência de relação entre a depressão e a atividade profissional e é nos indivíduos reformados que esta é mais frequente, com uma percentagem de 47,9%. Um estudo realizado por *Simpson S. et al* (33), confirmou esta relação, contudo, a depressão demonstrou ser mais frequente nos desempregados.

Dos 39 pacientes a partir dos quais foi possível recolher informação acerca do nível de escolaridade, constatou-se que 89,8% tinham frequentado a escola para além do ensino primário, enquanto que apenas 10,2% tinham apenas o ensino primário, uma proporção próxima à de um estudo nacional realizado noutra região do país. (1) Verificou-se que existe uma tendência para a depressão estar relacionada com o nível de escolaridade. Apesar de na literatura estar descrito que baixos níveis de educação são conhecidos como fatores de risco para depressão na população em geral (1), entre os participantes deste estudo é no ensino secundário que a depressão é mais frequente, com uma percentagem de 43,6%. É de notar também que está documentado que a educação interfere com a existência ou não de depressão na EM. (18)

Em relação às características clínicas gerais dos pacientes, constatou-se que, apesar de todos eles terem EM que pode gerar vários graus de dependência, apenas 10,5% possuíam algum tipo de dependência nas AVD registada. Por outro lado, 56,9% dos pacientes apresentaram apenas um ou nenhum antecedente pessoal ou multimorbilidade. E, especificando, a maior parte não apresentava HTA (86%), DLP (86%), patologias neurológicas (82,6%), nem outras patologias menos frequentes (69,8%) portadas pelos participantes em estudo. Entre estas características referidas, a presença de depressão está relacionada apenas com a existência de patologias neurológicas. Apesar de todas estas características influenciarem a vida dos pacientes e poderem alterar o seu estado psicológico, os autores ainda não se debruçaram verdadeiramente sobre estas características, o que pode fazer com que ainda nenhuma relação tenha sido estabelecida entre as mesmas e a depressão na EM.

Relativamente às características clínicas referentes à EM, conclui-se que em mais de 90% dos pacientes a doença se manifestou inicialmente com SCI, tendo posteriormente evoluído para um dos outros tipos clínicos de EM. É de ressaltar que os restantes cursaram de início na forma progressiva, o que poderia ter acarretado um peso emocional maior logo desde o início da doença. O número médio de anos desde o início da EM é de aproximadamente 14 (14,02±7,914), independentemente do tipo de início. Em cinco estudos diferentes, a duração média da EM variou de 6,3 a 18,8 anos, esta amplitude possivelmente estará relacionada com as características dos participantes de cada estudo. (1,11,29,31,34)

Um outro fator preponderante para estes pacientes é o número de anos desde o surgimento da primeira sintomatologia até ao estabelecimento do diagnóstico de EM, pois como o diagnóstico desta patologia é muito complexo, os pacientes podem passar longos períodos de tempo na incerteza do seu diagnóstico. Então, o número médio de anos foi de 2,26(\pm 5,202), tendo sido feito o diagnóstico no próprio ano do início da EM ou até 5 anos em 90,7% dos pacientes. Neste contexto, no estudo de *Giordano A. et al* (19) já mencionado anteriormente, o número médio de anos foi de 1,4. Por outro lado, a idade do diagnóstico confirmado de EM também é muito importante, pois, dependendo da situação e das expectativas de vida que cada paciente tem consoante a sua faixa etária, receber a notícia de que se é portador de uma doença neurológica incapacitante pode ter consequências devastadoras. Posto isto, a idade média do diagnóstico confirmado foi de 36,6(\pm 10,721) anos e foi entre os 20 e os 59 anos de idade que na maior parte dos pacientes foi diagnosticada. Adicionalmente, a média do número de anos de duração da EM desde o diagnóstico instituído foi de 11,77(\pm 6,449) e, segundo um estudo realizado por *Viner R. et al* (30) essa média foi de 14,8 anos.

Os resultados demonstraram que a depressão não está relacionada com o número de anos desde o início da EM (corroborando alguns estudos (32,34)), segundo o tipo de início, com o número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado, com a idade de diagnóstico confirmado de EM e nem com a duração da EM desde o diagnóstico confirmado. Do mesmo modo, a média do número de anos desde o início da EM e a do número de anos de duração da EM desde o diagnóstico confirmado não são significativamente diferentes entre os pacientes com e sem depressão. Contrariamente, a média do número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado e a média de idades do diagnóstico confirmado de EM são diferentes para os pacientes com e sem depressão, sendo ambas significativamente superiores nos pacientes com depressão. Porém, é de citar que há grande controvérsia de quando a depressão é mais frequente, pois há estudos que relatam que é em fases mais avançadas do curso da doença (19) e outros que a descrevem como mais frequente no início da doença. (6)

No entanto, os condicionantes apresentados nos três últimos parágrafos ainda não foram muito estudados, pelo que não há possibilidade da realização de comparações mais acuradas.

Da totalidade dos pacientes 68 pacientes possuíam EMRR, o curso mais frequente da EM nestes participantes (79,1%). As outras formas presentes de EM, ainda que em menor percentagem, eram EMPP e EMSP (na qual os sentimentos de desesperança tornam-se mais comuns (6)) e, ainda, formas de transição, em que 13,9% dos pacientes passaram de EMRR para EMSP e 2,3% de EMPP para EMPR. Em vários estudos a forma mais frequente também consistiu na EMRR, com percentagem semelhante à deste trabalho. (1,11,19,21,31,32,34) Neste estudo, a depressão não está relacionada com o curso da EM, comprovando o que está relatado na literatura (4), porém, um estudo aferiu que a depressão é mais comum na EMSP do que na EMRR (36).

A média do número de surtos de EM sofridos por estes pacientes foi de 3,97(\pm 4,981), sendo que 70,9% dos participantes não sofreu nenhum ou teve até 4 surtos. A bibliografia mais recente refere que a depressão está associada aos surtos (6). Porém, Moore P. et al (37), ao relacionarem a depressão com a ocorrência de surtos, constataram que as altas percentagens de possível depressão diminuíam passado 2 meses e voltavam a subir significativamente passados 6 meses após o surto, contudo, é de notar que as percentagens se mantiveram altas em qualquer um dos momentos. Isto indica que apesar do EDSS poder melhorar após algum tempo da ocorrência dos surtos, uma vez que os sintomas depressivos são elevados no surto, os sintomas depressivos mantêm-se persistentes. (37)

Quanto ao EDSS mais recente, conclui-se que 68,8% dos pacientes apresentou pontuação de 0,0 a 3,0 e que o EDSS registado mais elevado foi de 8,0. Adicionalmente, o valor médio da pontuação de EDSS foi de 2.84(\pm 2,494), sendo muito semelhante ao registado em estudos nacionais (1) e internacionais. (19,31,34) Alguns estudos associaram uma pontuação de EDSS mais elevada em pacientes com depressão, ainda que isto seja controverso e que no presente trabalho isto não se tenha verificado. (29,32,38)

Apenas 26,7% dos pacientes possuía patologias ou manifestações clínicas decorrentes da EM, sendo as disfunções vesical e sexual masculina as mais frequentes. A depressão não estava relacionada com a sua existência e não há estudos existentes com os quais se possa comparar este resultado.

Quanto às TMD, constatou-se que o fármaco mais prescrito foi o interferão beta, assemelhando-se este facto a outros estudos. (11,19,31) Por outro lado, o número médio de TMD usadas ao longo do tempo foi de 2,47(\pm 1,493), havendo um máximo de 6 TMD usadas pelo mesmo paciente no decorrer do intervalo de tempo que o estudo englobou. Ainda se apurou que os pacientes que apresentam depressão usaram significativamente mais TMD ao longo do tempo do que os sem depressão, o que é plausível dado que a mudança de TMD pode gerar quadros de ansiedade e stress, tanto pela incerteza da eficácia do novo medicamento a nível individual como pelo receio dos possíveis efeitos adversos que o mesmo pode originar. Na bibliografia disponível está refletida a importância da instituição de TMD precocemente de modo a diminuir a mortalidade que pode advir da EM e a melhorar favoravelmente o prognóstico destes pacientes a longo prazo. (7)

Através do modelo de regressão logístico foi possível aferir que o número de surtos e a idade do diagnóstico confirmado de EM interferiam significativamente no facto dos pacientes apresentarem ou não depressão, pois um paciente que tenha tido mais um surto de EM, tem uma chance 1,201 vezes superior de ter depressão e um que tenha mais um ano de idade aquando do diagnóstico confirmado de EM, tem uma possibilidade 1,095 vezes superior de a apresentar.

Dois estudos relevantes acerca desta temática foram realizados, um a nível nacional e outro a nível internacional:

- Um estudo português da autoria de Silva A. et al (1) concluiu que a idade, a duração da doença e o EDSS foram positivamente associados com a depressão. Adicionalmente, o

baixo nível de educação (<9 anos) estava associado significativamente com mais sintomas depressivos. As associações estabelecidas foram semelhantes às do presente trabalho, à exceção da associação da duração da doença e do baixo nível de educação com estados depressivos.

- *Schippling et al* (5) realizaram um estudo multinacional que abrangeu diversos países, entre os quais Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, França, Itália e Espanha, e onde foram analisados 891 pacientes com EM. No início do estudo as características dos mesmos foram as seguintes: 26% eram portadores de estados depressivos e destes, 78% eram do sexo feminino; cerca de 31,4% dos pacientes estavam em uso de ATD; a idade média dos pacientes com depressão e sem depressão foi ligeiramente semelhante, tendo sido de 38 ± 9 para os primeiros; o EDSS nos pacientes sem depressão foi em média de $2 \pm 1,1$, enquanto que nos com depressão foi em média de $2,7 \pm 1,2$; a média de duração da doença nos não depressivos foi de $4,7 \pm 5,8$ anos e nos depressivos foi de $4,9 \pm 5,7$ anos. Concluíram ainda que a depressão não estava relacionada com sexo, com a idade nem com a duração da doença, mas sim com o EDSS, que era maior para pacientes com depressão. Na sua globalidade, este estudo revelou ter percentagens e valores médios inferiores para quase todos os parâmetros equivalentes aos dos participantes deste trabalho de investigação onde, contrariamente, a depressão está relacionada com o sexo.

Tendo em conta tudo o que foi supracitado, algumas considerações acerca da depressão na EM vão ser tecidas nos parágrafos abaixo para que as informações se clarifiquem.

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM V), a depressão é definida como humor deprimido e/ou perda de interesse ou prazer, persistente durante pelo menos duas semanas, em combinação com sintomas cognitivos (sentimentos de inutilidade ou culpa, concentração perturbada, pensamentos suicidas) ou somáticos (perda ou ganho de peso, insónia/hipersónia, agitação ou lentidão/retardo psicomotor, fadiga). (6,39) Pode ser reativa à existência da EM (isto é, pode consistir numa resposta secundária a uma doença crónica e imprevisível), endógena ou parte da própria doença (uma manifestação das alterações neurobiológicas geradas pela EM). (1,7)

A patogénese da depressão na EM é complexa e possivelmente multifatorial, podendo-se traduzir, em primeira instância, numa exteriorização do stress causado pelas várias incapacidades originadas pela doença, pelas restrições nas AVD, pela falta de estratégias de *coping* e pelo prognóstico imprevisível. (1) Por outro lado, também pode estar relacionada à suscetibilidade genética e a efeitos adversos das TMD. (1) Em adição, vários estudos de neuroimagem constataram evidência de associações significativas entre a depressão e dano estrutural em determinadas regiões do SNC, nomeadamente nos lobos frontais e parietais. (1) Neste seguimento, estudos constataram que a depressão está correlacionada com: volume hipocampal baixo (relacionado com níveis de cortisol elevados - anormalidades no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (40) - em pacientes depressivos com EM); aumento da carga da lesão na região do fascículo arqueado, regiões frontais medianas inferiores dominantes e

áreas temporais anteriores dominantes; atrofia nos lobos frontais e nos ventrículos terceiro e lateral; alterações na atividade no córtex cingulado subgenuar; alterações na conectividade funcional entre o hipocampo, o córtex orbitofrontal e o córtex pré-frontal dorsolateral e, por fim, na conectividade funcional entre o córtex prefrontal dorsolateral e a amígdala cerebelosa. (4,6,18) Daqui se pode concluir que a variabilidade individual na depressão nos pacientes com EM está correlacionada significativamente com a atividade regional alterada e com as formas de conectividade funcional dentro do sistema límbico. (4,6) Outros possíveis fatores patogénicos são processos inflamatórios em curso e, como exemplo, faz-se referência aos mediadores da imunidade inata no hipocampo, que desempenham um papel essencial na patofisiologia da desregulação afetiva relacionada com a EM. (22) Posto isto, os resultados de um estudo recente (22), suportam o papel patogénico da neuroinflamação crónica na génese da depressão na EM e sugerem que o controlo deste processo neuroinflamatório pode vir a ser um alvo terapêutico. (22) Novas técnicas de RM, tais como imagem de tensor de difusão, revelam alterações subtis tanto na matéria cinzenta como branca do SNC, que poderão vir a adicionar mais informações sobre esta questão. (6)

A depressão na EM é extremamente complicada, pois, muitos dos sintomas da EM como, fadiga, disfunção cognitiva, incapacidade física e distúrbios do apetite e do sono mimetizam e podem se sobrepor aos sintomas da depressão. (6,16,21) Isto leva a que confundidores somáticos de sintomas da EM possam ter um grande efeito nas medições de depressão na EM, levando a diagnósticos de depressão erróneos. (16,21) Então, deve-se ter noção de que certos sintomas clássicos da depressão, como culpa ou sentimento de inutilidade, ocorrem menos frequentemente em pacientes depressivos com EM. Por outro lado, riso ou choro patológicos ocorrem com severidade variável em até 10% dos pacientes. Por conseguinte, pacientes portadores destas duas patologias devem ser avaliados individualmente de modo a compreender como a depressão se poderá desenvolver. (16)

O diagnóstico de depressão é difícil de estabelecer, mas, apesar de ser sempre um diagnóstico clínico, existem instrumentos de avaliação que são úteis para o rastreio de depressão nestes pacientes, de modo a avaliar a gravidade dos sintomas, o curso clínico e a resposta ao tratamento. (6,16) Posto isto, existem várias escalas disponíveis, contudo, três são as mais usadas: Questionário sobre a Saúde do Paciente- 9 (PHQ-9); Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e o Inventário de Depressão de Beck - Segunda Edição (BDI-II). (5,6,20) Esta última é um instrumento de autoaplicação fortemente recomendado e que ajuda na decisão terapêutica acerca de qual ATD deve ser prescrito. (5,14) É de notar que a maior parte destas escalas não são construídas para indivíduos com patologias subjacentes específicas e não têm em conta potenciais confundidores somáticos, o que pode resultar em diagnósticos de depressão na ausência da mesma. (1) Os profissionais de saúde devem prestar especial atenção a pacientes com história de depressão, pois estes podem ser mais suscetíveis a desenvolverem-na novamente e o estabelecimento de um diagnóstico precoce é basilar. (5)

O tratamento da depressão é imperativo e tem como finalidades reduzir o sofrimento psíquico e o risco de suicídio, assim como melhorar a qualidade de vida. (2) Infelizmente,

estudos adequadamente sustentados sobre o tratamento sintomático da depressão são escassos (reduzidos estudos abordaram a eficácia dos ATD e de intervenções não farmacológicas especificamente em pacientes com EM) e a sensibilização acerca das opções de tratamento é muito menor. (6) Contudo, não se deve descuidar a execução da terapêutica desta patologia, que é baseada nas diretrizes atuais para a população em geral, mas com algumas modificações (por exemplo: as doses de início devem ser menores). (6) Então, aquando da prescrição médica devem ser tidas em conta as seguintes informações:

- Tratamento de 1ª linha (fármacos são tão eficazes quanto outros ATD e têm uma relação risco-benefício favorável):
 - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: fluoxetina, sertralina, escitalopram e citalopram. (Nota: paroxetina tem número elevado de desistências na toma devido aos efeitos adversos.)
- Tratamento de 2ª linha (risco aumentado de potenciais efeitos adversos):
 - ATD tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina e desipramina.
 - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina: venfalaxina e duloxetina.
 - Mirtazapina.
- Agentes com modos de ação alternativos que também podem ser usados:
 - Bupropiona, agomelatina, moclobemida.
- Tratamentos psicológicos com o maior grau de recomendação:
 - Terapia cognitivo comportamental (individual, em grupo, por telefone ou computador - telemedicina; uma variante inovadora e complementar desta terapia: terapia cognitiva baseada em *Mindfulness*).
 - Terapia interpessoal.
- Na depressão moderada a severa é recomendado:
 - Tratamento farmacológico em conjunto com o psicológico.
- Nos casos de depressão severa, não responsiva aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos ou em caso de tentativa suicida iminente:
 - Eletroconvulsoterapia pode ser eficaz.
- Exercício físico (as recaídas para estados depressivos são menores em pacientes que o praticam regularmente (15)). (4,6,7,16,40)

Então, é necessária uma abordagem multidisciplinar no âmbito da perspetiva biopsicossocial do indivíduo pois, apesar do tratamento não ser curativo e de obedecer a regras gerais, ele deve ser individualizado para cada paciente. (12)

4.1. Limitações e Pontos Fortes do Estudo

O presente estudo enfrentou limitações que devem ser consideradas aquando da interpretação dos resultados obtidos e no momento de realização de estudos futuros. Essas limitações, que se prenderam preponderantemente ao facto de ser um estudo retrospectivo que dependeu totalmente das informações clínicas existentes, foram as seguintes:

- O tamanho do número de participantes e o facto de englobar apenas uma região do território português.
- Registos clínicos incompletos relativos a algumas variáveis de interesse do estudo, nomeadamente nas informações referentes ao nível de escolaridade e ao número de surtos.
- Dados escassos ou ausentes referentes à existência ou não de fadiga e de disfunção cognitiva, que poderiam ser preponderantes no diagnóstico da depressão. Isto porque a depressão, a fadiga (acomete 90% dos pacientes e é a razão mais comum de incapacidade para o trabalho na EM (1,7)) e o défice cognitivo interagem entre si mutuamente e, além disto, a depressão pode contribuir para a exacerbação dos sintomas da fadiga e, ainda, afetar diretamente as competências cognitivas, tais como o processamento de informação, a memória e as funções executivas. (6,23) Por outro lado, a fadiga e o défice cognitivo podem também inflacionar as estimativas de depressão por apresentarem sintomatologia comum à mesma, apesar de todas elas serem entidades distintas.
- Como o estudo foi realizado em meio hospitalar, eventuais pacientes tratados em unidades de cuidados continuados ou em unidades de saúde primárias não foram incluídos.

Este estudo também englobou aspetos positivos a valorizar:

- Verificação de possível relação entre a depressão e algumas variáveis que não estão presentes nos estudos nacionais e internacionais disponíveis até então, que foram: número de AP/Multimorbilidades; existência ou não de DLP; presença ou não de patologias neurológicas e outras menos frequentes; existência ou não de patologias/manifestações clínicas decorrentes da EM e, finalmente, o número de TMD usadas ao longo do tempo.
- Contribuir com um estudo de investigação, com a finalidade de acrescentar dados à literatura científica nacional referente a este tema, que é escassa.

5. Conclusões finais

Este trabalho de investigação baseou-se no estudo de duas patologias com grande impacto na atualidade e que, tanto isoladamente como em conjunto, podem ter consequências devastadoras na esfera biopsicossocial de um indivíduo se não diagnosticadas e tratadas precocemente.

Por conseguinte, este estudo permitiu que fossem alcançados os objetivos inicialmente propostos para o mesmo. Quanto ao objetivo principal, constatou-se que a prevalência de depressão entre os portadores de EM é elevada, sendo ligeiramente superior aos resultados obtidos pela maioria dos estudos internacionais e de um estudo nacional disponíveis até então. Relativamente aos objetivos secundários, além de ter sido possível descrever as características sociodemográficas e clínicas, foi também exequível o estabelecimento de relações entre estas e a existência ou não de depressão nestes pacientes. Posto isto, denotou-se que:

- O escitalopram foi o ATD mais prescrito, o que vai de encontro com as recomendações terapêuticas disponíveis;
- Dentro das TMD, o interferão beta foi o mais prescrito, o que vai de encontro a vários estudos;
- As disfunções vesical e sexual masculina foram as patologias decorrentes da EM mais frequentes;
- A depressão está associada ao sexo, à atividade profissional, ao nível de escolaridade e às patologias neurológicas e é mais frequente no sexo feminino, nos reformados e em pacientes com o ensino secundário;
- A depressão não está relacionada com: a área de residência; o estado civil; a dependência nas AVD; o número de AP/Multimorbilidades; a existência ou não de HTA, DLP ou outras patologias menos frequentes; o número de anos desde o início da EM, segundo o tipo de início; o número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado; a idade de diagnóstico confirmado; a duração da EM desde o diagnóstico confirmado; o curso da EM; o número de surtos da EM; o EDSS mais recente e nem com as patologias/manifestações clínicas decorrentes da EM;
- A idade, o número de anos desde o início da EM até ao diagnóstico confirmado, a idade do diagnóstico confirmado de EM e o número de terapias modificadoras da doença usadas ao longo do tempo são significativamente superiores nos pacientes com depressão. Esta conclusão não foi encontrada para o número de anos desde o início da EM, a duração da EM desde o diagnóstico confirmado, o número de surtos de EM e nem para o EDSS mais recente;
- O modelo de regressão logístico permitiu concluir que um paciente que tenha tido mais um surto de EM, tem uma chance 1,201 vezes superior de ter depressão e um paciente que tenha mais um ano de idade aquando do diagnóstico confirmado de EM, tem uma possibilidade 1,095 vezes superior de apresentar esta patologia.

Ao comparar todos os itens suprarreferidos, à exceção do primeiro e do segundo e excetuando também todas as variáveis que não foram usadas em estudos prévios, com os resultados obtidos por vários estudos, pôde-se concluir que os mesmos variam de trabalho para trabalho, o que pode estar relacionado com o facto da existência de populações diferentes e de uma panóplia de instrumentos distintos usados pelos autores dos estudos para avaliar a depressão. Por isso, é necessário interpretar estes resultados com precaução.

5.1. Perspetivas futuras

Finalizado todo o trabalho, denota-se que é urgente alertar os profissionais de saúde que lidam com a EM para a importância de reconhecerem a existência do elevado número de casos de depressão e do impacto que isto representa em todo o enredo que envolve estes pacientes.

Então, o incentivo a uma estratégia pró-ativa por parte dos neurologistas, psiquiatras e psicólogos é imprescindível, de modo a que se crie uma equipa multidisciplinar que desempenhe funções que são fulcrais para uma pesquisa ativa, sensível e sistemática dos sinais e sintomas, típicos ou atípicos, que os distúrbios depressivos possam despoletar, tanto no momento do diagnóstico como durante o curso da doença, de modo instituir um diagnóstico e tratamento precoces da depressão, que irão melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o seu bem-estar psicológico e ainda a aderência e eficácia das TMD. Para tal, sugerem-se algumas estratégias que podem ser adotadas no contexto hospitalar em que este estudo foi realizado:

- Registo sistemático das informações relevantes dos pacientes existentes e dos que possam vir a ser introduzidos, tanto no SClínico® Hospitalar (criação de um modelo com informações a preencher para cada consulta, por exemplo) como no Med® Versão 6.1, para que os mesmos estejam sempre atualizados e com informação que se complemente;
- Aplicação do Índice de *Barthel*, por parte dos neurologistas, para mais acurada monitorização e avaliação do grau de dependência para a realização das AVD;
- Realização de consultas individuais com psiquiatras, que são o *gold standard* para o diagnóstico de depressão, complementadas com a aplicação de instrumentos para avaliar a mesma por parte dos psicólogos, com o intuito destas informações poder vir a ser útil em estudos futuros;
- Criação de uma equipa especializada e interdisciplinar que se disponibilizasse a esclarecer as dúvidas e angústias dos pacientes e dos seus eventuais cuidadores e familiares (que têm um papel muito importante e que não deve ser desvalorizado), a dar informações sobre o que é a EM e a realizar educação terapêutica, de modo a desmitificar alguns aspetos;
- O trajeto da depressão nestes pacientes pode assumir um carácter muito heterogéneo ao longo do tempo, então seria útil descrever as potenciais evoluções que a depressão pode tomar em determinados subgrupos dos pacientes com EM, para que os profissionais de saúde a entendessem melhor em cada um deles, proporcionando um maior auxílio nas decisões terapêuticas a tomar e uma monitorização mais rigorosa dos pacientes que se espera que

mantenham níveis elevados ou instáveis de depressão. Esses subgrupos poderiam ser identificados a partir de uma “*Latent Class Growth Analysis*”, que usaria os dados presentes nos registos de saúde eletrónicos. (21)

Verificou-se que, ao longo destes últimos anos, foram realizados vários estudos que enaltecem a importância desta temática e que a fazem “ganhar voz” perante a comunidade científica. Isto pode ser constatado pelo facto de em 2005 ter sido publicado “*The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis*”, que contém recomendações para o rastreio/avaliação, diagnóstico e conduta a tomar em pacientes com depressão no contexto da EM (tratamento farmacológico e psicológico; prevenção de suicídio), a doença desmielinizante crónica que tanto tem estado em voga atualmente, não só em ambiente académico e hospitalar, mas também nos meios de comunicação, através de filmes e documentários sobre a mesma. Em Portugal, existem já alguns estudos no âmbito da EM, porém, foi realizado apenas um que investiga a relação da depressão com a EM, na zona Norte de Portugal (Porto). Posto isto, os resultados do presente trabalho de investigação têm como finalidade impulsionar a realização de mais estudos que incidam nesta temática para que, em primeira instância, sejam desvendadas as características da população portuguesa e para que, posteriormente, sejam estudados quais os possíveis mecanismos patogénicos que levam a esta associação e quais as suas condicionantes, sejam elas sociodemográficas, clínicas ou ambientais. E isto com o objetivo primordial de saber como atuar nestes pacientes e de criar novas abordagens de intervenção de modo a prevenir e/ou a colmatar esta associação, num contexto tão peculiar como é o da realidade portuguesa.

É expectável que, num futuro próximo, com o avanço científico, seja possível determinar a etiologia precisa da depressão na EM e criar condutas direcionadas a cada paciente que tenham grande efetividade.

Em tom de finalização, é de referir que é realmente imprescindível que se faça uma abordagem neuropsiquiátrica holística para com estes pacientes, aquando do reconhecimento e tratamento da depressão, pois esta pode ser denominada como um preditor-chave de morbilidade e mortalidade e, talvez, de efeitos físicos e agravamentos da EM.

6. Bibliografia


1. Martins A, Vilhena E, Lopes A, Santos E, Alexandra M, Pinto C, et al. Depression and anxiety in a Portuguese MS population: Associations with physical disability and severity of disease. *J Neurol Sci.* 2011;306:66-70.
2. Cerqueira A, Nardi A. Depressão e esclerose múltipla : Uma visão geral. *Rev Bras Neurol.* 2011;47(4):11-6.
3. Lorefice L, Trincas G, Fenu G, Moro MF, Frau J, Coghe GC, et al. Progressive multiple sclerosis and mood disorders. *Neurol Sci.* 2015;36(9):1625-31.
4. Koriem K. Multiple sclerosis: New insights and trends. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(5):429-40.
5. Schippling S, Connor PO, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol.* 2016;263(7):1418-26.
6. Pieh P, Brenner F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(200):47-54.
7. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19ª Ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
8. Direção Geral de Saúde. Estudo EMCoDe - Conhecer e desmistificar a esclerose múltipla em Portugal. 2011; Available from: <http://www.dgs.pt/?cr=20273>
9. Pozuelo-moyano B, Benito-león J. Trastornos afectivos y psicóticos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2015;61(11):503-8.
10. Longmore M, Wilkinson I, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine.* 9ª Ed. Oxford University Press; 2014.
11. Anhoque CF, Cristina S, Carvalho T, Teixeira A, Domingues R. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(6):882-6.
12. Freitas M. Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. *Direção Geral de Saúde Portuguesa;* 2015. p. 1-31.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
14. Saadat S, Hosseinezhad M, Bakhshayesh B, Saadat S, Nabizadeh S. Prevalence and predictors of depression in Iranian patients with multiple sclerosis : a population-based study. *Neurol Sci.* 2014;35(5):735-40.
15. Maier S, Balasa R, Buruian M, Maier A, Bajko Z. Depression in multiple sclerosis - Review. *Rom J Neurol.* 2015;14(1):22-9.
16. Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic Mechanisms of Depression in Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(3):261-76.
17. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of

- Assessment and Treatment Approaches in Adult and Pediatric Populations. *ISRN Neurol.* 2012;1-6.
18. Feinstein A, Magalhaes S, Richard J, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):1-11.
 19. Giordano A, Granella F, Lugaesi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci.* 2011;307:86-91.
 20. Fragoso YD, Adoni T, Anacleto A, Gama P, Gonçalves M, Matta A, et al. Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Pr Neurol.* 2014;14(4):206-9.
 21. Gunzler DD, Morris N, Perzynski A, Ontaneda D, Briggs F, Miller D, et al. Heterogeneous depression trajectories in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:163-9.
 22. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, Newbould RD, Bishop C, et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry.* 2016;80(1):62-72.
 23. Ettinger-Veenstra H van. Cumulative evidence for MS as a neural network disconnection syndrome consistent with cognitive impairment mechanisms and the confounding role of fatigue and depression – outlook from the Fourth Nordic MS symposium. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(200):4-7.
 24. Portaccio E. Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(200):14-8.
 25. Merck. The leading software for storage of data from patients with multiple sclerosis [Internet]. [citado em 10/03/2017]. Disponível em: <https://www.imed.org/en/home.html>
 26. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. SCLinico [Internet]. [citado em 10/03/2017]. Disponível em: <http://aprendis.gim.med.up.pt/index.php/SCLinico>
 27. Coefficients for Measuring Association [Internet]. [citado em 10/03/2017]. Disponível em: <http://acastat.com/statbook/chisqassoc.htm>
 28. Marôco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics.* 6ª Ed. ReportNumber; 2014.
 29. Andrade A. Prevalence of depression in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(2-B):415.
 30. Viner R, Fiest KM, Bulloch AGM, Williams JVA, Lavorato DH, Berzins S, et al. Point prevalence and correlates of depression in a national community sample with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;36(3):352-4.
 31. Nunnari D, Cola MC De, Aleo GD, Rifici C, Russo M, Sessa E, et al. Impact of Depression, Fatigue, and Global Measure of Cortical Volume on Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Biomed Res Int.* 2014;1-7.
 32. Bilgi E, Ozdemir H, Bingol A, Bulut S. Evaluation of the effects of group psychotherapy on cognitive function in patients with multiple sclerosis with cognitive dysfunction and

- depression. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;73(2):90-5.
33. Simpson S, Tan H, Otahal P, Taylor B, A-l P, Rm L, et al. Anxiety, depression and fatigue at 5-year review following CNS demyelination. *Acta Neurol Scand.* 2015;134(6):403-13.
 34. Cerqueira A, Andrade P, Barreiros J, Nardi A. Psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis. *Compr Psychiatry.* 2015;63:10-4.
 35. Vidović V, Rovazdi MČ, Kraml O, Slivar SR. Major depression in patients with multiple sclerosis. *Int J Clin Neurosci Ment Heal.* 2016;3(1):14.
 36. Milanlioglu A, Ozdemir P, Cilingir V, Gutec T, Aydin MN, Tombul T. Coping strategies and mood profiles in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(7):490-5.
 37. Moore P, Hirst C, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Robertson NP. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res.* 2012;73(4):272-6.
 38. Amtmann D, Bamer AM, Johnson KL, Ehde DM, Beier ML, Elzea JL, et al. A comparison of multiple patient reported outcome measures in identifying major depressive disorder in people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 2015;79(6):550-7.
 39. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.* 5th ed. artmed; 2013.
 40. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler J.* 2011;17(11):1276-81.


7. Anexos

Anexo 1. Parecer do Conselho de Administração do CHCB

| | | |
|---|-----------|---|
|  <p>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</p> | | <p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. em 28.7.2016 Despacho: <i>[assinatura]</i></p> <p>Presidente (C.A.) Director Clínico Dr. João José <i>[assinatura]</i></p> <p>Vogal nº 1, C.A. Dr. Vítor <i>[assinatura]</i></p> <p>Vogal nº 4, C.A. Dr.ª Maria de Jesus <i>[assinatura]</i></p> <p>Ferretário Director Car. João José <i>[assinatura]</i></p> |
| Parecer: | Despacho: | |
| ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 65/2016 - "Depressão e esclerose múltipla - análise casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 2006-2016". | | |
| PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração | | N.º 65/GII |
| DE: Gabinete de Investigação e Inovação | | Data 21/07/2016 |
| <p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Bárbara Cristina Oliveira dos Santos, aluna do Mestrado Integrado do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Depressão e esclerose múltipla - análise casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 2006-2016", a realizar no Serviço de Neurologia deste Centro Hospitalar.</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>Informo, ainda, que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta n.º 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: ---</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade:..."</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p><i>[assinatura]</i> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p> | | |
| Pág. 1 / 1 | | |

Beira bi
2016/07/21
ER 1986
Recebi,
10/11/2016
[assinatura]

Anexo 2. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHCB



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

Exmo(a) Sr(a). Dr.(a)
Bárbara Cristina Oliveira dos Santos

Data: 12/04/2017

Assunto: Parecer da CES relativo ao estudo "Depressão e esclerose múltipla - análise casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 2006-2016"

Exmos(as). Senhores(as),

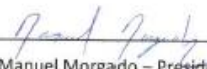
Em resposta ao V. pedido de parecer para realização do estudo supramencionado, a Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, ao abrigo do disposto na Lei nº 21/2014, de 16 de Abril, e em sessão plenária no dia 12/04/2017 deliberou emitir parecer, conforme documento em anexo.

A CES do CHCB opera dentro do exigido pelas boas práticas clínicas.

Na execução deste estudo qualquer informação/comunicação relevante para a segurança dos participantes tem de ser imediatamente comunicada à CES do CHCB.

Com os melhores cumprimentos,

Pela Comissão de Ética para a Saúde
do Centro Hospitalar Cova da Beira


(Prof. Doutor Manuel Morgado – Presidente da CES)

CHCB.IMP.COMET.01

Ed.1

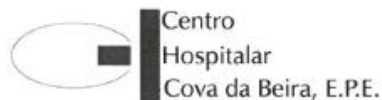
Rev.0

Sede: Quinta do Alvito 6200 – 251 Covilhã
Av. Adolfo Portela 6230 – 288 Fundão

☎ 275 330 000
☎ 275 330 000

Fax: 275 330 001
Fax: 275 751 057

Capítulo I (Anexo 2) 24/02/2015, 08:17: 097 Coimbra, 186, 303, 6309 - C. E. C. Coimbra 2015



| | | |
|--|-------------------------|---|
| Deliberação n.º: 25/2017 | Data: 12/04/2017 | Órgão: Reunião plenária |
| Título: "Depressão e esclerose múltipla - análise casuística do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 2006-2016" | | N.º. EudraCT: |
| Versão da documentação aprovada: 21/07/2016 | Promotor: | Investigadores principais: Bárbara Cristina Oliveira dos Santos |

Membros da CES do CHCB:

**Prof. Doutor Manuel
Passos Morgado**
(Presidente,
Farmacêutico)

**Dr.ª Ana Paula Torgal
Carreira**
(Vice-Presidente,
Assistente Social)

**Enf.ª Maria Gabriela
Ramalinho**
(Enfermeira)

**Dr.ª Maria Fátima Jesus
Simões**
(Psicóloga)

**Dr. Luis Manuel Almeida
Alves Ribeiro**
(Médico)

**Dr. Luis Manuel Carreira
Fiadeiro**
(Jurista)

Dr. António Luciano
(Teólogo)

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, em reunião realizada na data 12/04/2017, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do estudo acima referenciado.

Ouvido o relator, o processo foi votado pelos membros da CES do CHCB presentes:

Presidente: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
Vice-Presidente: Dr.ª Ana Paula Torgal Carreira
Dr. Luis Manuel Almeida Alves Ribeiro
Dr. António Luciano
Enf.ª Maria Gabriela Ramalinho

Resultado da votação:

Apreciado o projecto, concluiu esta Comissão de Ética nada ter a opor à realização do mesmo.

Data: 12/04/2017

O Presidente da CES do CHCB:


(Prof. Doutor Manuel Morgado)

Copial Social: 34 803993 000 - N.º Contribuinte: 960341 699 - C.º R. C.º Covilhã 2000

CHCB.IMP.COMET.01

Ed.1

Rev.0

Sede: Quinta do Alvito 6200 – 251 Covilhã
Av. Adolfo Portela 6230 – 288 Fundão

☎ 275 330 000
☎ 275 330 000

Fax: 275 330 001
Fax: 275 751 057

Anexo 3. Sistemas de Pontuação para a Esclerose Múltipla (EDSS e EF)

Tabela A.3.1. Sistemas de Pontuação para a Esclerose Múltipla (EDSS e EF). (7)

| ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE DE KURTZKE (EDSS) | |
|---|---|
| 0,0 | Exame neurológico normal (grau 0 em todos os parâmetros do Estado Funcional (EF)). |
| 1,0 | Nenhuma incapacidade, sinais mínimos num EF (isto é, grau 1). |
| 1,5 | Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de um EF (mais de um grau 1). |
| 2,0 | Incapacidade mínima num EF (um EF grau 2, outros 0 ou 1). |
| 2,5 | Incapacidade mínima em dois EF (dois EF grau 2, outros 0 ou 1). |
| 3,0 | Incapacidade moderada num EF (um EF grau 3, outros 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro EF (três/quatro EF grau 2, outros 0 ou 1), embora com deambulação plena. |
| 3,5 | Deambulação plena com incapacidade moderada num EF (um grau 3) e um ou dois EF grau 2; ou dois EF grau 3; ou cinco EF grau 2 (outros 0 ou 1). |
| 4,0 | Deambulação sem ajuda ou descanso por aproximadamente 500 m. |
| 4,5 | Deambulação sem ajuda ou descanso por aproximadamente 300 m. |
| 5,0 | Deambulação sem ajuda ou descanso por aproximadamente 200 m. |
| 5,5 | Deambulação sem ajuda ou descanso por aproximadamente 100 m. |
| 6,0 | Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100 m com ou sem repouso. |
| 6,5 | Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20 m sem repouso. |
| 7,0 | Incapaz de deambular além de cerca de 5 m mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira de rodas; capaz de andar de cadeira de rodas e transferir-se sozinho. |
| 7,5 | Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira de rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se. |
| 8,0 | Essencialmente restrito ao leito ou cadeira, ou transportado em cadeira de rodas, porém fora do leito na maior parte do dia; mantém muitas funções de autocuidado; uso geralmente efetivo dos braços. |
| 8,5 | Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso efetivo dos braços; mantém algumas funções de autocuidado. |
| 9,0 | Paciente acamado e incapaz; pode comunicar-se e alimentar-se. |
| 9,5 | Paciente acamado e totalmente incapaz; incapaz de se comunicar ou se alimentar. |
| 10,0 | Morte por EM. |
| PONTUAÇÃO DO ESTADO FUNCIONAL | |
| FUNÇÕES PIRAMIDAIAS | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Sinais anormais sem incapacidade motora. |
| 2 | Incapacidade mínima. |
| 3 | Paraparesia ou hemiparesia leve ou moderada ou monoparesia intensa. |
| 4 | Paraparesia ou hemiparesia acentuada, tetraparesia moderada ou monoplegia. |
| 5 | Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada. |
| 6 | Tetraplegia. |
| FUNÇÕES CEREBELARES | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Sinais anormais sem incapacidade. |
| 2 | Ataxia leve. |
| 3 | Ataxia moderada de tronco ou membros. |
| 4 | Ataxia intensa de todos os membros. |
| 5 | Incapacidade de efetuar movimentos coordenados em razão de ataxia. |
| FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Apenas sinais anormais. |
| 2 | Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve. |
| 3 | Nistagmo intenso, fraqueza acentuada dos músculos extraoculares ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos. |
| 4 | Acentuada disartria ou outra incapacidade evidente. |
| 5 | Incapacidade de deglutir ou falar. |
| FUNÇÕES SENSORIAIS | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Diminuição apenas da sensibilidade vibratória ou da escrita de números, em 1 ou 2 membros. |
| 2 | Leve redução na sensibilidade tátil ou na sensibilidade à dor ou propriocepção e/ou redução moderada da sensibilidade vibratória em 1 ou 2 membros, ou redução apenas da sensibilidade |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | vibratória em 3 ou 4 membros. |
| 3 | Redução moderada no tato ou da sensibilidade álgica ou da propriocepção e/ou perda praticamente total da sensibilidade vibratória em 1 ou 2 membros, ou ligeira redução do tato ou da sensibilidade para dor e/ou diminuição moderada em todos os testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros. |
| 4 | Acentuada redução do tato ou da sensação de dor ou perda de propriocepção, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros, ou redução moderada do tato ou da sensação de dor e/ou redução proprioceptiva acentuada em mais de 2 membros. |
| 5 | Perda (essencialmente) da sensibilidade em 1 ou 2 membros ou diminuição moderada do tato ou da sensação de dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo distal à cabeça. |
| 6 | Sensibilidade essencialmente perdida distal à cabeça. |
| FUNÇÕES INTESTINAL E VESICAL | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Hesitação, urgência ou retenção urinária leves. |
| 2 | Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas ou incontinência urinária rara. |
| 3 | Incontinência urinária frequente. |
| 4 | Necessidade de cateterismo quase constante. |
| 5 | Perda da função vesical. |
| 6 | Perda das funções intestinal e vesical. |
| FUNÇÕES VISUAIS | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor do que 20/30. |
| 2 | Pior olho com escotoma, acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59. |
| 3 | Pior olho com escotoma grande ou diminuição moderada dos campos, porém acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99. |
| 4 | Pior olho com acentuada redução dos campos e acuidade máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos. |
| 5 | Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) abaixo de 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos. |
| 6 | Grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menos. |
| FUNÇÕES CEREBRAIS | |
| 0 | Normais. |
| 1 | Apenas alteração do humor (não afeta o escore EDSS). |
| 2 | Redução leve do raciocínio. |
| 3 | Redução moderada do raciocínio. |
| 4 | Redução acentuada do raciocínio. |
| 5 | Síndrome cerebral crónica - grave ou incompetente. |

Anexo 4. Verificação dos pressupostos para a aplicação de estatística paramétrica

Tabela A.4.1. Verificação dos pressupostos de normalidade e de homogeneidade das variâncias.

| | <i>Kolmogorov-Smirnov (p-value)</i> | | Teste de Levene (p-value) |
|--|-------------------------------------|-------|---------------------------|
| | DEPRESSÃO | | |
| | Sim | Não | |
| <u>IDADE</u> | 0,200 | 0,200 | 0,624 |
| <u>NÚMERO DE ANOS DESDE O INÍCIO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | 0,02 | 0,200 | |
| <u>NÚMERO DE ANOS DESDE O INÍCIO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA ATÉ AO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO</u> | 0,000 | 0,000 | |
| <u>IDADE DO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | 0,200 | 0,200 | 0,305 |
| <u>DURAÇÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA DESDE O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO</u> | 0,200 | 0,200 | 0,757 |
| <u>NÚMERO DE SURTOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</u> | 0,000 | 0,001 | |
| <u>EDSS MAIS RECENTE</u> | 0,000 | 0,000 | |
| <u>NÚMERO DE TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA USADAS AO LONGO DO TEMPO</u> | 0,000 | 0,000 | |

Através da análise da tabela acima, pôde-se concluir os dados seguem uma distribuição normal ($p > 0,05$) e as variâncias são iguais ($p > 0,05$) para as variáveis idade, idade do diagnóstico confirmado de EM e duração da EM desde o diagnóstico confirmado. Nas restantes cinco variáveis presentes na tabela os dados não seguem uma distribuição normal ($p < 0,05$).

Anexo 5. Informações adicionais referentes ao modelo de regressão logístico

Não existem *outliers*, uma vez que o modelo não apresenta resíduos *standardizados* superiores a 1,96 ou inferiores a -1,96. (Gráfico A.5.1.).

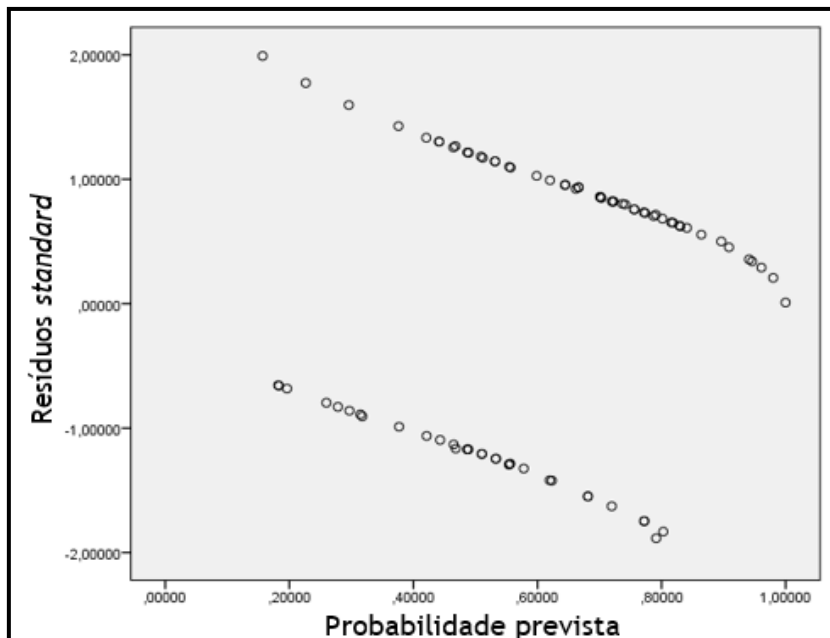


Gráfico A.5.1. Análise de outliers do modelo de regressão logístico.

O modelo ajustado tem uma boa capacidade discriminante pois a área abaixo da curva ROC (Gráfico A.5.2. e Tabela A.5.1.) é de 0,737.

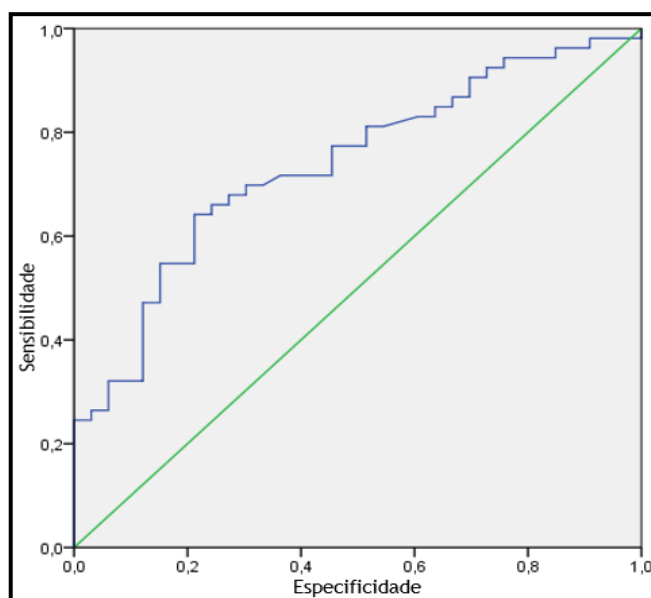


Gráfico A.5.2. Curva ROC do modelo de regressão logístico.

Tabela A.5.1. Área abaixo da curva ROC do modelo de regressão logístico.

| Área | <i>p</i> -value assintótica |
|-------|-----------------------------|
| 0,737 | 0,000 |

- Documento que segue as normas do Acordo Ortográfico -