



Fatores prognósticos da Esclerose Múltipla: Da incerteza à certeza

Bibiana Raquel Silva Rodrigues

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

maio de 2020

Dedicatória

Ao Tiago, a melhor e mais bondosa pessoa que eu tive o prazer de conhecer, e com quem, felizmente, partilho a minha vida. Sei que percebes que todo este trabalho é por ti, pois quero ser capaz de te ajudar em todos os desafios que a vida te lançar, da melhor forma que conseguir.

Aos meus estimados pais, a quem agradeço pela oportunidade de perseguir o meu sonho, pela vossa resiliência, e por todo o esforço que sei que fizeram, para conseguirem que eu continuasse a estudar fora.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Dr. Francisco Álvarez Pérez, por ter abraçado o meu projeto e por todo o apoio prestado.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, e a todos os professores, funcionários e colegas, que de maneira direta ou indireta contribuíram para a minha formação, enquanto profissional de saúde e pessoa.

Aos meus queridos pais, irmão e namorado, por serem a minha maior fonte de apoio e força, por serem o meu porto seguro, mesmo que à distância, e pela compreensão, paciência e amor inigualáveis que sempre tiveram comigo. Obrigada pela confiança que depositaram em mim, pelo orgulho que demonstram sentir, e, acima de tudo, por me deixarem voar. Não seria nada sem vocês.

A toda a minha família, por todo o suporte e afeto demonstrados ao longo de todo o meu percurso.

Às minhas amigas e caras colegas de curso e profissão, por serem parte integrante do longo percurso que foi a formação em medicina, por serem a família longe de casa, e por me prestarem auxílio, sempre que dele precisei.

Às minhas colegas de casa e à minha estimada afilhada, por todos os momentos de descontração e gargalhadas, por fazerem da Covilhã um lar, e serem as irmãs que eu nunca tive.

Aos meus amigos de infância de Amares por me arrastarem de casa para descomprimir, por compreenderem a minha ausência e, apesar dela, não deixarem morrer a amizade.

À psicóloga Soraia Ferreira, por me compreender tão rapidamente e, por isso, me aplicar a saudável pressão que me ajuda a seguir em frente.

Por fim, agradeço à Covilhã, por ter sido nova casa durante estes seis anos, por me fazer crescer todos os dias e em todos os sentidos, e por me deixar perseguir o meu sonho. Serás sempre parte integrante de mim.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência, é o período mais difícil da vida de
alguém”

(Dalai Lama)

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória, desmielinizante e crónica, que afeta o sistema nervoso central, e está entre as causas mais frequentes de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens. Apesar de se suspeitar de uma etiologia autoimune, os mecanismos causadores desta patologia permanecem desconhecidos.

Uma das peculiaridades mais curiosas da esclerose múltipla é a enorme variabilidade nos desfechos clínicos dos diferentes pacientes, levando a que o espetro da doença oscile entre os casos benignos, e até assintomáticos, aos mais malignos e agressivos. Esta estranha característica origina um dos maiores desafios do cuidado destes pacientes: É ainda impossível conseguir identificar quais os doentes que terão um bom ou mau prognóstico, com base no seu perfil demográfico e clínico, ou através de achado de exames complementares. Consequentemente, esta patologia é de difícil gestão para todos os envolvidos: Para o clínico, pois este não sabe em que doentes apostar com terapias mais eficientes, mas também mais agressivas, nem sabe responder às questões que lhe são colocadas; E é de extrema dificuldade para o paciente, uma vez que terá de aprender a lidar com a incerteza do que o futuro lhe reserva, fonte de ansiedade e stress psicológico.

Dado o debilitante impacto desta situação e a pertinência da continuação da investigação nesta área, a presente dissertação constitui uma revisão alargada da literatura relativa aos fatores prognósticos da esclerose múltipla universalmente aceites nos dias que correm.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla, Curso Clínico, Prognóstico, Previsão, Incerteza.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic, demyelinating and inflammatory disease that affects the central nervous system, and is one of the main causes of non-traumatic neurological disability in young adults. Despite the suspicion that its etiology is autoimmunity, the causing mechanisms of this pathology remain unknown.

One of the most curious peculiarities of multiple sclerosis is the enormous clinical variability seen in the outcomes of different patients, making the spectrum of disease fluctuate between benign, and even asymptomatic cases, to the most malignant and aggressive ones. This odd characteristic brings us one of the biggest challenges in the care of these patients: It is still impossible to identify which patients will have a good or bad prognosis, on the basis of their demographic and clinical profile, or through findings on complementary diagnostic tests. As a consequence, this pathology is incredibly hard to manage to every party involved in it: It is difficult to the clinician, because he can't know in which patients he should try the most efficient therapies, but also the highly aggressive ones, nor does he know how to answer the questions addressed to him; And it is extremely hard to the patient, for he will have to learn how to deal with the uncertainty of what the future withholds, which becomes a cause of anxiety and psychologic distress.

Given the debilitating impact of this situation and the pertinence of continuing research in this area, the present dissertation constitutes a large literature review related to the prognostic factors of multiple sclerosis universally accepted as of these days.

Keywords:

Multiple Sclerosis, Clinical Course, Prognosis, Prediction, Uncertainty.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice	xiii
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvii
Lista de acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1. Objetivos de pesquisa	2
1.2. Metodologia	2
1.2.1. Desenho da revisão	2
1.2.2. Fontes de informação e seleção de artigos	2
1.2.3. Descrição dos resultados	3
2. Desenvolvimento	4
2.1. A esclerose múltipla	4
2.1.1. Etiologia	4
2.1.2. Mecanismos de doença	5
2.1.3. Curso Clínico	6
2.1.4. Sinais e sintomas	8
2.1.5. Diagnóstico	8
2.2. Fatores prognósticos da esclerose múltipla	12
2.2.1. Fatores demográficos	12
2.2.2. Fatores clínicos	18
2.2.3. Fatores laboratoriais	21
2.2.4. Achados MCDT	23
2.3. Importância da exploração prognóstica	27
3. Conclusões e perspectivas futuras	29
4. Bibliografia	31
5. Anexos	36

Índice de figuras

Figura 1: Processo de seleção dos estudos e descrição dos resultados	3
Figura 2: Risco de recorrência de Esclerose Múltipla em familiares	5
Figura 3: Classificação do curso clínico da Esclerose Múltipla	7
Figura 4: Técnica de transferência de magnetização: Cálculo do RTM	25

Índice de tabelas

Tabela 1: Sinais e sintomas da Esclerose Múltipla por local.....	8
Tabela 2: Sinais de alarme no diagnóstico da Esclerose Múltipla.....	9
Tabela 3: Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de esclerose múltipla	11
Tabela 4: Fatores de prognóstico clínicos nas várias fases da doença	19
Tabela 5: Síntese dos achados da presente revisão acerca dos fatores prognósticos	27
Tabela 6: Escala expandida do estado de incapacidade (do inglês EDSS).....	36

Lista de acrónimos

BHE – Barreira Hematoencefálica	MBP – Proteína Básica da Mielina (do inglês <i>Myelin Basic Protein</i>)
BOC – Bandas Oligoclonais	MCDT – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica
CLL – Cadeias Livres Leves	MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade (do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
COC – Contracetivos Orais Combinados	PE – Potenciais Evocados
EDSS - Escala Expandida do Estado de Incapacidade (do inglês <i>Expanded Disability Status Scale</i>)	PEM – Potenciais Evocados Motores
EM – Esclerose Múltipla	PEV – Potenciais Evocados Visuais
EMB – Esclerose Múltipla Benigna	PUFA – Ácidos Gordos Polinsaturados (do inglês <i>Poliunsaturated Fatty Acids</i>)
EMCD – Esclerose Múltipla Clinicamente Definida	RM – Ressonância Magnética
EMPP – Esclerose Múltipla Progressiva Primária	RTM - Rácio de Transferência de Magnetização
EMPR – Esclerose Múltipla Progressiva Remitente	SBAN – Substância Branca de Aparência Normal
EMPS – Esclerose Múltipla Progressiva Secundária	SCI – Síndrome Clínico Isolado
EMRR – Esclerose Múltipla Recidivante Remitente	SF – Sistema Funcional
HTA – Hipertensão arterial	SNC – Sistema Nervoso Central
IgG – Imunoglobulina G	TCAN – Tecido Cerebral de Aparência Normal
IgM – Imunoglobulina M	TM – Transferência de Magnetização
IMC – Índice de Massa Corporal	TMD – Terapias Modificadoras de Doença
INF-β – Interferon beta	VEB – Vírus Epstein-Barr
LCR – Líquido Cefalorraquidiano	

1. Introdução

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória, desmielinizante e crónica, que afeta o sistema nervoso central, e está entre as causas mais frequentes de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens. Apesar da etiologia ainda não estar totalmente comprovada, assume-se que esta doença tenha base autoimune, sendo o seu alvo primário a proteína básica da mielina. Pressupõe-se, ainda, que a esclerose múltipla seja uma doença geneticamente complexa, pois os indivíduos que a venham desenvolver nascem, somente, com uma propensão para esta entidade, sendo expostos, no decorrer das suas vidas, a fatores desencadeantes que a suscitam (1–3).

Grande parte dos pacientes com esclerose múltipla é diagnosticado entre os 20 e os 40 anos de idade e inicia a sua experiência de doença com uma série de surtos clínicos agudos sucessivos (cerca de 80 a 85% dos casos), que resolvem, vulgarmente, sem deixar grande afeção neurológica residual. No entanto, uma vasta maioria deles evolui, eventualmente, para uma fase progressiva, com deterioração neurológica contínua. Ainda assim, um dos marcos mais característicos desta entidade é o elevado grau de variabilidade no estado clínico final de um paciente, quando comparado com outro. O espectro da doença varia desde os casos benignos, e até assintomáticos, aos malignos e agressivos (1–5).

Face a este cenário, a exploração dos fatores associados ao prognóstico, na esclerose múltipla, tem recebido particular atenção por parte dos investigadores e clínicos da área. Nestes estudos, e apesar de já se terem encontrado fatores que, em grandes coortes, estão associados a bom ou mau prognóstico, verificou-se que os mesmos pouco ou nada significam a nível individual. Se um paciente tem todas as características associadas a doença mais benigna, estas não são garantia de que ele terá, de facto, um melhor curso clínico (5,6).

Assim, ainda não existem, atualmente, quaisquer dados demográficos, clínicos, laboratoriais, ou conjugação de diversos destes, que permitam antever de forma fidedigna o prognóstico, algo que seria crucial para o seguimento dos indivíduos diagnosticados com esclerose múltipla. Saber de forma segura qual o prognóstico do doente que o clínico tem perante si, possibilitaria o ajuste da atuação clínica, apostando em terapêuticas menos seguras, mas mais eficazes, para os doentes com mau prognóstico, e optar por atuar de forma mais ponderada se, pelo contrário, se prevê um curso clínico mais benigno. Além disso, conhecer o que o futuro lhes reserva, pode ser de elevada importância para a melhoria da qualidade de vida dos próprios pacientes, através da redução dos níveis de incerteza, causadores de ansiedade e outras alterações psicológicas (5,6).

Portanto, conclui-se que determinar os fatores clínicos, de preferência identificados cedo no curso da doença de um indivíduo, que sejam capazes de antedizer o desenlace da mesma a longo prazo, é algo altamente desejável.

1.1. Objetivos de pesquisa

O propósito desta revisão da literatura passa por uma tentativa de compreender quais os fatores, de preferência detetáveis cedo no curso da doença, passíveis de permitir prever o prognóstico da esclerose múltipla, especialmente a nível individual. Além disso, pretende-se esclarecer o impacto que a incerteza que caracteriza esta patologia tem, tanto para o paciente, como para o clínico, enaltecendo a importância de pesquisas conclusivas nesta área.

1.2. Metodologia

1.2.1. Desenho da revisão

A abordagem metodológica baseou-se numa revisão bibliográfica detalhada, realizada após a recolha e análise de diversos artigos de literatura biomédica, compatíveis com o propósito da pesquisa.

Estruturalmente, e tendo como base os objetivos previamente explanados, a presente revisão foi dividida em capítulos, principiando o trabalho com uma apresentação sucinta da doença, onde se inclui uma descrição do que se supõe ser a sua etiologia e mecanismos de doença, do curso clínico típico, dos sinais e sintomas mais comuns, culminando na abordagem diagnóstica atual. Seguidamente, exploram-se os diversos fatores com possível utilidade prognóstica, sejam eles demográficos, clínicos, laboratoriais ou atribuíveis a achados de meios complementares de diagnóstico. Por fim, termina-se a revisão com a análise dos argumentos a favor deste tipo de pesquisas, cruciais para a prestação de cuidados de excelência aos pacientes com EM.

1.2.2. Fontes de informação e seleção de artigos

A pesquisa bibliográfica referente a este projeto de revisão de literatura foi alcançada através da base de dados MEDLINE de investigação em biomedicina. Por intermédio do motor de busca *Pubmed*, efetuou-se uma vasta pesquisa recorrendo às seguintes palavras-chave: “Multiple sclerosis”, “clinical course”, “prognosis”, “prediction” e “uncertainty”.

Foram tidos em linha de conta diversos estudos de revisão, simples e sistemática, meta-análises e ensaios clínicos que cumprissem com os seguintes requisitos: Artigos publicados em inglês ou português, artigos cuja amostra consistisse em seres humanos, com inclusão de trabalhos difundidos em revistas e jornais científicos indexados. Foi dada preferência aos artigos com maior número de citações, e não foi aplicado qualquer limite temporal.

1.2.3. Descrição dos resultados

Como resultado da fase inicial da pesquisa, feita através das palavras-chave supracitadas, foram encontrados 723 artigos passíveis de inclusão na presente revisão. Subsequentemente, procedeu-se à análise exaustiva dos títulos e *abstracts* de cada um deles, o que levou à exclusão de 615 artigos, em virtude do não cumprimento dos requisitos mencionados anteriormente, por serem trabalhos sem relação aos objetivos de pesquisa, ou pouco pertinentes para a mesma, e ainda por impossibilidade de obtenção do texto completo. Deste modo, foram tidos em conta 108 artigos desta pesquisa inicial. Posteriormente à leitura integral dos mesmos, foram ainda identificados 5 artigos, através da pesquisa nas listas de referências dos trabalhos revistos.

Assim, cumpridos os requisitos de inclusão e exclusão dos artigos, reuniram-se 113 no total. Destes, alguns foram excluídos após aplicação de critérios de seleção pessoais, como o menor número de citações de determinado artigo, tamanhos inferiores da amostra de doentes, artigos inconclusivos ou muito discrepantes, ou artigos únicos, sem outros do mesmo tema para servir de comparação. Foram, assim, integrados 61 nesta mesma dissertação, constantes na lista de referências.

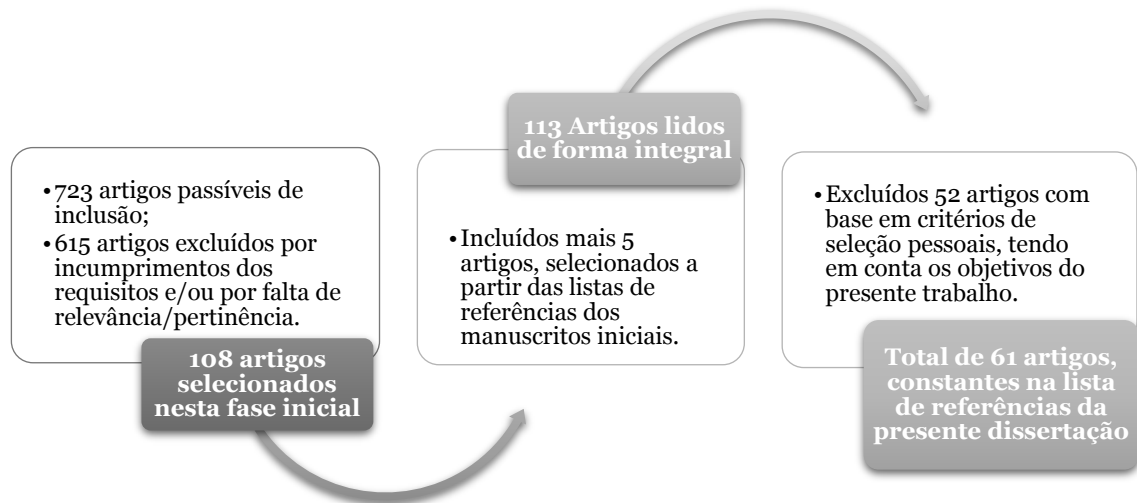


Figura 1: Processo de seleção dos estudos e descrição dos resultados.

2. Desenvolvimento

2.1. A esclerose múltipla

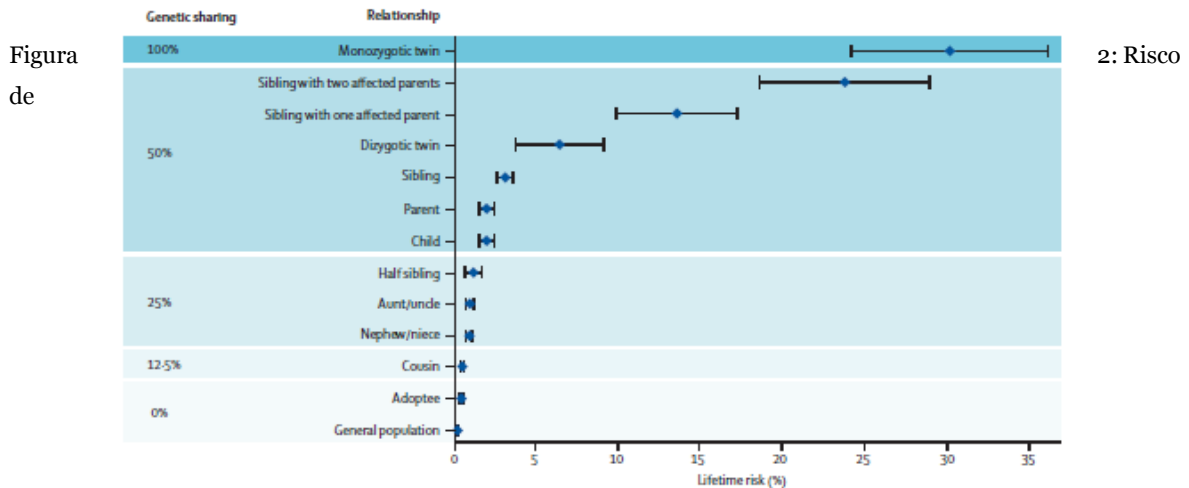
A esclerose múltipla é uma doença inflamatória, desmielinizante e crônica, que afeta o sistema nervoso central. Tem um pico de incidência entre os 25 e os 35 anos de idade e é mais frequente em mulheres, variando o rácio feminino: masculino entre 1,5:1 e 2,5:1 em diferentes estudos (3).

A prevalência de indivíduos com EM tem aumentado ao longo dos últimos anos, com um crescimento estimado de 9,5% entre 2008 e 2013, atingindo cerca de 2,3 milhões de indivíduos. Este aumento parece ser devido ao diagnóstico precoce realizado atualmente, e à sobrevivência mais prolongada dos pacientes. A prevalência desta entidade segue, ainda, um padrão geográfico particular, sendo mais frequente nos países mais afastados do equador. Como tal, os locais onde se verifica uma prevalência mais elevada são a Europa e a América do Norte, sendo a prevalência mais baixa registada nos países da África subsariana e do este Asiático (3).

2.1.1. Etiologia

Apesar da sua etiologia exata permanecer desconhecida, assume-se que seja uma doença autoimune, e o conhecimento atual da história natural da doença e da sua imunopatogenicidade apontam para uma desregulação imune, que resulta de uma interação entre um perfil genético complexo predisponente e fatores ambientais desencadeantes (1–3).

A evidência da complexidade genética da EM advém do facto de esta doença não seguir o padrão de hereditariedade mendeliana. Diversos fatores, genéticos ou não, interagem entre si, influenciando a probabilidade de doença num determinado indivíduo (1). O que se observa é que, quando comparados com a população geral, os familiares de pacientes com EM tem um risco acrescido de poder vir a sofrer da mesma doença, sendo esse risco maior para familiares do primeiro grau, decrescendo com o avanço nos graus de parentesco (2). Além disso, verifica-se uma maior taxa de concordância de doença entre gémeos monozigóticos, do que entre gémeos dizigóticos (2,3).



recorrência de Esclerose Múltipla em familiares. Adaptado de Compston et al (2).

A associação entre a EM e alelos do MHC foi identificada no início da década de 70 (2). No entanto, e apesar dos diversos estudos nesta área, apenas a região HLA classe II do haplótipo HLA-DR2 (cromossoma 6p21) parece estar significativamente associado com esta doença, sendo que o principal alelo de suscetibilidade de doença continua a ser o HLADRB1*1501 (3,7).

No que toca aos fatores ambientais, a prova da sua existência advém de diversas constatações. Como já referido, a esclerose múltipla segue um padrão geográfico distinto (1–3). E o que se verificou, extraordinariamente, é que o local onde se passa a fase inicial da vida tem enorme influência na probabilidade de vir a sofrer esta doença, não sendo esta probabilidade apenas dependente do local onde se nasce (2). Ou seja, indivíduos que nascem em áreas de elevada prevalência, vêm o seu risco de desenvolver EM ser diminuído, ao migrarem para um local de baixa prevalência de doença, e vice-versa, isto se o fizerem antes da puberdade (1,2). Tal facto comprova que esta variabilidade geográfica não é apenas dependente do código genético da população que lá vive, concluindo-se que tenham que existir, obrigatoriamente, fatores ambientais influenciadores de risco.

Os fatores mais comumente implicados são a infeção pelo vírus Epstein-Barr, onde se suspeita que possa existir um fenómeno de mimetismo molecular (proteínas exógenas estruturalmente semelhantes a proteínas endógenas geram reações cruzadas, levando o sistema imune a atacar células próprias), o défice de vitamina D, sugerido pelo padrão geográfico particular, já que os países mais afastados do equador são os que tem maior incidência, e o tabagismo (1–3).

2.1.2. Mecanismos de doença

A EM aparenta ser uma doença autoimune, mediada primariamente por células T ativadas, com uma contribuição significativa das células B (3). Estas células encontram-se ativadas contra antígenos próprios, tendo escapado à deleção clonal que normalmente acontece. A razão pela qual esta autotolerância se quebra, em primeira instância, é ainda desconhecida (1–3).

Com base nisto, acredita-se que o processo de doença se inicie devido ao aumento da migração de linfócitos T autorreativos através da BHE (2). Os locais de inflamação do SNC, onde eventualmente se formam as típicas “placas”, parecem ser aleatórios (2). Após se encontrarem com células locais apresentadoras de antígenos, a cascata inflamatória é ativada, culminando na perda de oligodendrócitos e danos na mielina. Esta lesão tecidual resulta em exposição de ainda mais epitopos, potenciando esta resposta inflamatória (3).

A marca patológica desta doença desmielinizante são as placas escleróticas, que representam a fase final deste processo complexo de inflamação, desmielinização e tentativas de remielinização, e degeneração axonal e neuronal (1,2).

Além de todo este processo de inflamação, a EM tem ainda outro processo patológico coexistente, que surge nas fases progressivas da doença, caracterizada por atrofia cerebral por perda axonal difusa e degeneração neuronal (2).

2.1.3. Curso Clínico

O curso da esclerose múltipla é determinado por dois fenômenos clínicos distintos, sendo eles os surtos e a progressão de doença. Os surtos são definidos como eventos inflamatórios focais, agudos e autolimitados, que ocorrem no SNC de pacientes com EM. Duram dias a semanas, e resolvem espontaneamente em períodos de semanas a meses, podendo essa remissão ser completa ou não, deixando sintomas sequelares. A progressão, já não dependente de inflamação, corresponde a uma deterioração da função neurológica contínua, associada a novos sinais e sintomas, que persistem por períodos superiores a 6 ou 12 meses. Assim que a fase da progressão se inicia, tende a perdurar pelo restante curso de doença. Uma vez que se atinja certo grau de progressão (tipicamente avaliada pelo EDSS), não haverá mais retorno, e mesmo podendo existir períodos de plateau ou pequenas melhorias, estes são normalmente temporários (4).

O EDSS é uma escala de 10 pontos que mede, especialmente, a incapacidade física dos pacientes (8). O prognóstico da maioria destes, é de um declínio irreversível da mobilidade (9,10).

Ainda assim, o modo como a doença se manifesta inicialmente e o tempo demorado para atingir esta progressão não é igual para todos os doentes, pelo que, para standardizar as terminologias, definiram-se quatro diferentes categorias de doença (4):

- EM Recidivante Remitente (EMRR): Doença caracterizada por surtos claramente definidos, com recuperação completa ou parcial, podendo deixar sequelas ou défices residuais. No entanto, entre surtos, há claramente estabilidade clínica, sem evidência de progressão de doença (1,4);
- EM Progressiva Secundária (EMPS): Doença com fase inicial EMRR à qual se segue uma nova fase de progressão gradual, com ou sem surtos ocasionais, remissões pequenas e plateaus (1,4);

- EM Progressiva Primária (EMPP): Doença determinada por progressão contínua desde o seu diagnóstico, podendo, ainda assim, haver ligeiras melhorias e plateaus temporários (1,4);
- EM Progressiva Remitente (EMPR): Doença caracterizada por progressão contínua desde o seu diagnóstico, mas com surtos agudos sobrepostos e claramente definidos, com ou sem remissão completa. No caso deste tipo, os períodos entre surtos não são de estabilidade clínica, documentando-se objetivamente progressão gradual da doença (1,4).

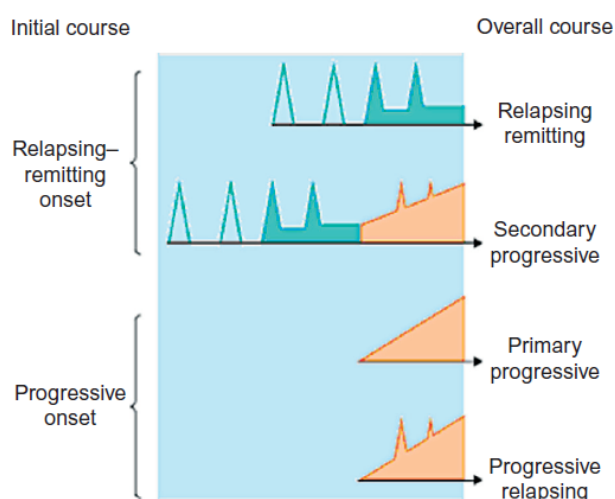


Figura 3: Classificação do curso clínico da Esclerose Múltipla. Adaptado de Confavreux et al (4).

Entre 80 a 85% dos pacientes inicia a sua experiência de doença com um curso EMRR. Após um período muito variável de tempo (duas décadas em 80% dos doentes) (6), a generalidade deles evolui para uma fase de doença EMPS (1-4). Este tipo de curso clínico é mais frequente nos doentes que são diagnosticados em idades mais jovens. Os restantes 15% seguem um curso progressivo fixo, com (5% dos doentes) ou sem (10% dos doentes) surtos sobrepostos, sendo classificados como EMPR ou EMPP, respetivamente (6,9). Estes casos, são tipicamente vistos quando o diagnóstico é tardio, ou seja, após os 40/50 anos (6,11).

O curso progressivo parece ser independente dos surtos que se teve previamente ao despoletar da fase progressiva. A progressão segue uma natureza estereotipada e semelhante nos vários doentes, quer iniciem a doença com EMRR e progridam para EMPS, quer iniciem com EMPP ou EMPR. Este facto sugere que esta progressão se deve a um processo degenerativo, com perda axonal gradual, que aparenta ser, pelo menos em parte, independente dos locais das placas ou do fardo deixado pelos surtos ao longo da doença, e cujos mecanismos que a provocam são semelhantes em todas as formas de EM (6).

2.1.4. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas clínicos na EM são variados, já que podem resultar de envolvimento das diversas vias neuronais do SNC. São comuns a fadiga, a espasticidade, a instabilidade da marcha, a retenção ou incontinência urinária, o declínio cognitivo, o sinal de Lhermitte (expressão de sensações tipo choque elétrico que percorrem a coluna ou os membros à flexão extrema do pescoço), ou o fenómeno de Uhthoff (agravamento ou reexpressão transitória de sintomas sentidos previamente, aquando de situações que aumentam a temperatura corporal central) (3).

Tabela 1: Sinais e sintomas da Esclerose Múltipla por local. Adaptado de Compston et al (2).

LOCAL	SINTOMAS	SINAIS
Encéfalo	Défices cognitivos Défices hemissensoriais e motores Afetivos (principalmente depressivos) Epilepsia (raro) Défices corticais focais (raro)	Fase inicial: Défices na atenção, raciocínio e funções executivas Fase tardia: Demência Sinais de primeiro neurónio motor
Nervo ótico	Perda de visão unilateral e dolorosa	Escotomas, redução da acuidade visual, defeito pupilar aferente relativo
Cerebelo ou vias cerebelares	Tremor Falta de equilíbrio e coordenação	Tremor de ação e/ou postural Disartria Ataxia da marcha e membros descoordenados
Tronco Cerebral	Diplopia, osciloscopia Vertigens Deglutição comprometida Fala prejudicada e labilidade emocional Sintomas paroxísticos	Nistagmo, oftalmoplegias complexas Disfagia, disartria Paralisia pseudobulbar
Medula Espinal	Fraqueza Rigidez e espasmos dolorosos Disfunção vesical Disfunção erétil Obstipação	Sinais de primeiro neurónio motor Espasticidade
Outros	Dor Fadiga Sensibilidade térmica e intolerância ao exercício	

2.1.5. Diagnóstico

Apesar dos vários avanços a nível de MCDT, o diagnóstico da EM continua a ser feito principalmente pela clínica (1–3). Uma boa história e exame neurológico, capaz de determinar disseminação no tempo e espaço, pode servir de diagnóstico, tornando supérflua a recorrência a quaisquer exames (2,3). Deve, ainda, fazer-se o diagnóstico diferencial, atentando a apresentações atípicas e certos sinais de alarme, para que se possam excluir, com segurança, doenças que podem imitar a EM (3).

Tabela 2: Sinais de alarme no diagnóstico da Esclerose Múltipla. Adaptado de Yamout et al (3).

Apresentação clínica	Sinais de alarme/ Apresentações atípicas	Diagnóstico diferencial
Hemisfério cerebral	Sem disseminação no tempo/espaço; Febre ou cefaleias proeminentes ou alterações da consciência; Perda de audição abrupta; Achados corticais (epilepsia, afasia, cegueira cortical); Encefalopatia.	Considerar outro tipo de diagnósticos, entre eles: Infeciosos (Vários vírus herpes, neurosífilis, toxoplasmose, doença de Lyme, entre outros);
Neurite ótica	Apresentação bilateral; Dor severa limitativa ou que desperte o paciente; Perda visual severa e sem sinais de recuperação após 1 mês; Uveíte; Hemorragias ou exsudados retinianos; Edema de disco ótico severo e reação vítrea; História pessoal de câncer.	Inflamatórios (Considerar Lúpus Eritematoso Sistêmico, Sarcoidose, neuromielite ótica, síndromes paraneoplásicas, entre outros); Neoplásicos; Vasculares (Ponderar enfartes, angiomas ou disseções, dependendo do território atingido);
Mielite transversa	Início hiperagudo e não progressivo; Envolvimento completo do segmento espinal; Mielopatia progressiva na ausência de envolvimento vesical; Distribuição pela artéria espinal anterior; Dor radicular; Síndrome de cauda equina; Sinais coexistentes de segundo neurônio motor.	Nutricionais e metabólicos (défice de vitamina B12, toxicidades por metais pesados, síndrome serotoninérgica, por exemplo);
Troco cerebral e cerebello	Início hiperagudo num território vascular; Sintomas oculares ou bulbares fatigáveis ou flutuantes; Oftalmoplegia externa completa; Nevralgia do trigêmeo isolada; Nível de consciência flutuante.	Outras condições hereditárias ou estruturais.

Ainda assim, os exames podem ajudar a chegar ao diagnóstico, quando ele é menos evidente ou ambíguo (2,3). A RM é, sem margem para dúvidas, o exame mais sensível na detecção de anormalidades, presentes em 95% dos doentes com EMCD (1,2,6,9). Além das anormalidades observadas na RM craniana, 90% dos doentes com EM tem, ainda, anormalidades a nível da medula espinal, pelo que a sua realização poderá aumentar a sensibilidade desta técnica (12). No LCR, os marcadores inflamatórios, como as BOC IgG e IgM, estão presentes em 85% dos pacientes (3). Os PE, que permitem identificar lesões clinicamente silenciosas, são menos úteis. Comprovam, apenas, o efeito específico da desmielinização na condução nervosa, demonstrando um padrão saltatório através do prolongamento da latência (2).

Para tornar o diagnóstico desta doença complexa mais simples, foram criados, através de um consenso, os critérios de diagnóstico de McDonald, que ganharam vasta aceitação pela sua facilidade de aplicação no meio clínico (1,3). As suas revisões mais recentes foram em 2010 e 2017.

Os critérios de McDonald revisados em 2010 afirmam que o diagnóstico de EM pode ser estabelecido se forem comprovados, pelo menos, 2 surtos clínicos típicos, ou se houver um único surto, conjugado com evidência de disseminação no tempo e espaço na RM (3). Para comprovar a disseminação no espaço, é necessária a presença de uma lesão na RM em, pelo menos, 2 destes locais: Zona periventricular, justacortical, infratentorial ou espinal. A disseminação no tempo é demonstrada através da presença simultânea de lesões assintomáticas realçadas e não realçadas por gadolínio numa só RM, ou através da presença de novas lesões em T2, ou realçadas por gadolínio, numa RM subsequente para controlo, quando comparada com a RM de base. As lesões sintomáticas não eram contabilizadas (3).

Os critérios de McDonald revisados em 2017 introduziram algumas modificações. Agora, considera-se que o diagnóstico de EM poderá ser feito na presença de BOC específicas no LCR, com demonstração de disseminação no espaço, mesmo que não se comprove disseminação no tempo. Além disso, as lesões corticais também podem servir para demonstrar a disseminação no espaço, em vez de se usarem apenas as justacorticais. As lesões sintomáticas passam também a ser usadas para determinar disseminação no tempo e espaço (3,13).

Tabela 3: Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de esclerose múltipla. Adaptado de Thompson et al (13).

Nº de lesões com evidência clínica objetiva		Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
≥2 surtos clínicos	≥2	Nenhum*
≥2 surtos clínicos	1 (assim como evidência histórica clara de surto anterior, envolvendo lesão com diferente localização anatômica †)	Nenhum*
≥2 surtos clínicos	1	Disseminação no espaço demonstrada por surto clínico adicional implicando um local diferente do SNC ou demonstrada através da RM.
1 surto clínico	≥2	Disseminação no tempo demonstrada por novo surto clínico ou através da RM OU Demonstração de BOC específicas no LCR.
1 surto clínico	1	Disseminação no espaço demonstrada por surto clínico adicional implicando um local diferente do SNC ou demonstrada através da RM E Disseminação no tempo demonstrada por novo surto clínico ou através da RM OU Demonstração de BOC específicas no LCR.

Se estes critérios são cumpridos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é EM. Se se suspeita de EM, em virtude de um SCI, mas os Critérios de McDonald de 2017 não são completamente cumpridos, o diagnóstico é EM possível. Se outro diagnóstico surge durante a avaliação que explica melhor o quadro clínico, o diagnóstico não é EM.

* Não são necessários mais testes para determinação da disseminação em tempo e espaço. No entanto, a menos que não seja possível a sua realização, uma RM cerebral deverá ser sempre obtida em todos os pacientes nos quais se equaciona o diagnóstico de EM. Adicionalmente, RM da medula espinal ou análise do LCR deve ser considerada em pacientes com evidência clínica ou imagiológica insuficiente para suporte do diagnóstico de EM, ou em pacientes com uma apresentação diferente do típico SCI ou com apresentações atípicas. Se estes testes são negativos, é necessário cuidado antes de diagnosticar EM e devem considerar-se outros diagnósticos.

† O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos de dois surtos diferentes é o mais seguro. Evidência histórica razoável de um surto anterior, na ausência de achados neurológicos objetivos documentados, podem incluir eventos históricos com sintomatologia e evolução característica de um surto inflamatório desmielinizante prévio; todavia, pelo menos um dos ataques, deve ser suportado por achados objetivos. Na ausência destes aconselha-se cuidado ao estabelecer o diagnóstico.

2.2. Fatores prognósticos da esclerose múltipla

Como já mencionado, a EM é uma patologia onde a variabilidade clínica entre pacientes é um marco característico. Como tal, o interesse em descobrir fatores que nos possam guiar na descoberta do prognóstico de um dado paciente é notório, e gerou muitas investigações neste sentido. Saber o prognóstico é extremamente útil, quer para o doente, pois reduzirá a sua ansiedade, quer para o clínico, já que será capaz de tomar decisões clínicas mais fundamentadas.

A descoberta de fatores capazes de antedizer o curso da doença num dado paciente é, assim, altamente desejável e crucial para a prestação de cuidados de saúde de excelência.

2.2.1. Fatores demográficos

Sexo: Vários níveis de evidência sugerem que o sexo afeta a suscetibilidade e o curso de doença na EM. A maior prevalência de EM em mulheres (2:1), com uma maior suscetibilidade durante a puberdade, e um curso presumivelmente mais leve, sugerem um possível papel das hormonas femininas nos processos inflamatórios, neurodegenerativos e neuro-reparadores que caracterizam a EM (5,6,14–16).

Diversos autores identificaram o sexo feminino como sendo um fator de prognóstico favorável, e por outro lado, outros identificam o sexo masculino como sendo desfavorável, com maiores prevalências de doença primária progressiva e doença mais grave, definida por tempo mais diminuto até ao atingimento de incapacidade severa (5,6,15,17–19). Num estudo, onde foram analisadas as características de um grupo de doentes com EMB (definida por EDSS \leq 3 passados 10 anos do início da doença), o rácio feminino/masculino foi superior no grupo de pacientes benignos (4,1:1), quando comparado com o rácio nos pacientes já com EDSS $>$ 3 (2,1:1) (11,15). Todavia, outros estudos não encontraram qualquer relevâncias prognóstica associada ao género (6,20).

Não obstante, a curiosidade pelo estudo da possível influência das hormonas sexuais femininas na EM manteve-se, já que é inegável a influência destas, tanto na suscetibilidade, como no curso clínico nesta doença. Tem sido reportado que os sintomas da EM agravam no período pré menstrual, assim como melhoram durante a gravidez, em sujeitos do sexo feminino (15). Estes achados, levaram a que se conjecturasse o possível papel terapêutico das hormonas feminina, o que levou ao estudo de populações de mulheres com EM que usam COC, e similarmente, em mulheres grávidas.

Num estudo italiano, comprovou-se que mulheres que usavam COC tinham um curso de doença menos severo, com menor tendência para a evolução para EMPS, quando confrontadas com as mulheres que nunca haviam tomado COC (14). Verificaram, ainda, que a terapia com doses baixas

de estrogénios parece reduzir a severidade das lesões, e que a progesterona aparenta ter efeitos neuroprotetores e potenciadores da remielinização. Como, aparentemente, os COC podem auxiliar na prevenção do dano, e na reparação do mesmo quando ele, inevitavelmente, acontece, os investigadores colocaram a hipótese de um possível efeito sinérgico da terapia com COC e as TMD (14).

Noutro estudo canadiano, procurou-se determinar o efeito da gravidez no curso de doença, num grupo de mulheres com EMRR. Os achados sugerem que, durante a gestação o curso de doença é mais leve, já que tem menor número de surtos e progressão mais lenta. Contudo, estes benefícios são seguidos de um recuo no período pós-parto, voltando as mulheres a ter piores taxas de surtos e de progressão. Isto leva a que, ao fim de 10 anos após a gestação, o curso de doença entre mulheres que engravidaram e as que não o fizeram seja semelhante, ou ainda pior, para as gestantes (21).

A despeito dos estudos não serem consensuais, a opinião da maioria dos autores é que o sexo feminino deve ser considerado um fator de bom prognóstico, e, pelo contrário, o sexo masculino como um fator de prognóstico menos favorável.

Idade ao diagnóstico: A idade de início de doença, cuja distribuição demonstra picos entre 20 e os 30 anos, é outro fator com importância prognóstica em EM. Numa multiplicidade de estudos, as idade mais jovem ao diagnóstico de doença foram relacionadas com um melhor prognóstico, e o contrário verificou-se nas idades mais tardias (5,6,11,18–20).

A EM com início tardio tem características clínicas particulares: O curso de doença inicial é, frequentemente, progressivo e observa-se envolvimento piramidal ou cerebelar em 60–70% dos pacientes à apresentação. Está usualmente associada a progressões mais rápidas da incapacidade (6). Num estudo onde foram analisadas as características de um grupo de doentes com EMB a média de idades ao diagnóstico era significativamente mais baixa (cerca de 5.4 anos), quando comparada à dos doentes que já tinham EDSS>3 no mesmo período de observação. Além disso, os doentes que eram diagnosticados após os 40 anos tinham um curso de doença mais debilitante e agressivo. Assim, o início de EM após os 40 anos, foi globalmente associado com um pior prognóstico (11).

Todavia, após diversos estudos onde foram feitas comparações diretas entre indivíduos com início de doença precoce e tardia, a veracidade destas afirmações foi sendo questionada.

As características clínicas da EM com início na infância ou adolescência (abaixo dos 16 anos) são peculiares, e diferentes daquelas da doença que se inicia na idade adulta, com maior rácio mulher/homem e maiores taxas de surtos. A doença severa é tipicamente atingida após um intervalo mais longo do que o que se verifica na doença com início no adulto. Não obstante, como iniciaram o processo de doença mais cedo, acabam por atingir certos patamares de incapacidade numa fase mais precoce da vida. Comparando pacientes com início precoce e tardio de doença, numa determinada idade, a incapacidade acaba por ser semelhante ou mais marcada nos doentes com idades mais jovens ao diagnóstico (6,16,22,23). Além do mais, outro estudo semelhante demonstrou que os pacientes

mais jovens tem piores resultados cognitivos, não avaliados com o EDSS, presumivelmente devido ao processo patológico ter início antes do desenvolvimento completo do SNC (24). Consequentemente, os autores sustentam a hipótese de que uma idade mais jovem ao início da EM não pode ser considerada como um fator preditor de evolução mais favorável a longo prazo (6,16,22–24).

Estas considerações prévias apoiam a hipótese de que a EM consiste em fenómenos patogénicos distintos e heterogéneos que operam em diferentes alturas num dado indivíduo. As características clínicas e a fase da doença serão resultado da idade, já que a incapacidade neurológica parece ser mais atribuível à inflamação em idades mais jovens, e à degeneração em idades mais tardias, e não fruto da evolução da doença em determinado paciente. O que se observa é que, após a entrada na fase progressiva, a evolução da doença é um tanto independente das características clínicas iniciais, como idade ao diagnóstico ou número de surtos. Tal facto poderá indicar que existem mudanças, relacionadas à idade, no comportamento do nosso sistema imunitário e, estas sim, serão responsáveis pela conversão para fases progressivas (4–6,10,16,25). Não obstante, esta teoria não inviabiliza a variabilidade inter-individual que é marco característico da EM, afirmando apenas que o grau de incapacidade que os pacientes, eventualmente, alcançam, é mais consequência da sua idade atual, do que das características da sua doença prévia (16).

Raça: A EM é uma doença mais frequente em indivíduos caucasianos (1,26). Portanto, podemos considerar a raça caucasiana como um fator de maior risco para o eventual desenvolvimento de EM. Ainda assim, vários estudos tem identificado origem africana como um fator de mau prognóstico.

Numa revisão sistemática, onde foram analisados estudos de populações da América do Norte, do Brasil e da Europa, determinou-se que os afrodescendentes tinham maiores probabilidades de ser mais velhos ao diagnóstico, de recuperar de forma incompleta dos surtos iniciais, de ter intervalos de tempo mais curtos entre ataques e, por conseguinte, ter mais surtos durante os primeiros cinco anos de doença. Todos estes fatores têm sido associados a um pior prognóstico. Adicionalmente, os afrodescendentes parecem atingir marcos de incapacidade (avaliados através do EDSS) mais rápido, e, quando comparados, tem médias de EDSS mais elevadas que os indivíduos caucasianos. Aparentam ter, também, uma maior propensão para ter um curso de EMPP. Portanto, ainda que tenham menor risco de vir a desenvolver EM, quando tal acontece, os indivíduos de raça negra parecem ter um curso de doença geralmente pior, com rápida progressão e maior incapacidade (17,26). Noutro estudo, num grupo populacional tratado no Rio de Janeiro, confirmaram-se os mesmos achados (27).

Deste modo, considerar a raça negra como um fator de mau prognóstico parece ser uma decisão fundamentada, podendo apostar-se em terapias mais agressivas nestes pacientes (17,19,26,27).

Genética: A EM aparenta ser consequência de um perfil genético complexo predisponente, após interação com fatores ambientais desencadeantes, já mencionados. Em 1990, já havia estudos que indicavam que pacientes com história familiar de EM pareciam ter um curso de doença mais agressivo, e, conseqüentemente, um pior prognóstico (20). Como tal, começaram a colocar a hipótese da existência no genoma, não só de genes predisponentes, como de genes influenciadores de prognóstico.

Atualmente, o alelo HLADRB1*1501 (previamente mencionado) continua a ser o principal alelo de suscetibilidade para EM, sendo esta associação reportada em várias populações da Europa (3,7). Além de conferir vulnerabilidade para o desenvolvimento de EM, tem-se explorado, idem, o papel desta mutação na previsão do prognóstico nos pacientes. Um estudo português, com uma amostra de 248 pacientes tratados no Hospital de Santo António, no Porto, demonstrou que a associação EM com o alelo HLADRB1*15 é também encontrada na população portuguesa. Simultaneamente, quando subdividiram os doentes em 3 grupos, nomeadamente EMB, EM não benigna (EDSS >3 após o mesmo período) e EM agressiva (EDSS ≥6 em 15 anos de doença), conseguiram perceber que os pacientes positivos para HLADRB1*15 tinham um curso clínico mais brando que os pacientes HLADRB1*15 negativos. Colocaram a hipótese de o alelo HLADRB1*15 ser um fator de bom prognóstico, apesar de resultados discrepantes relativamente a outros estudos (7).

Existem muitos outros genes que têm sido implicados na suscetibilidade e curso clínico desta doença. Exemplos desses, são o gene que codifica a MBP, o gene codificador de um recetor de quimiocinas CCR5, presente em diferentes leucócitos incluindo os linfócitos T, gene da molécula de superfície CTLA-4, que medeia a interação entre células T e células apresentadoras de antigénios, e os genes SCA 2, causador da ataxia espinocerebelar, e APOE, cuja isoforma APOE ε4 tem sido implicada na gênese de doenças neurodegenerativas (28–31). Um grupo de investigadores australianos conjecturou se determinadas variações genéticas no gene da MBP não poderiam, direta ou indiretamente, determinar os desfechos clínicos de um paciente. Descobriram que certos polimorfismos no gene da MBP conferiam piores resultados em medidas de progressão de doença, como a taxa de surtos e progressão do EDSS. Além disso, estes polimorfismos aparentavam interagir com marcadores serológicos de infeção prévia por herpes vírus 6, o que corrobora a teoria do mimetismo molecular. Concluíram, portanto, que variantes genéticas em EM poderão ser boas candidatas na previsão do curso clínico dos pacientes, com possibilidade de ser integradas em algoritmos de prognóstico (31). Todavia, neste e nos outros genes supramencionados, os resultados são ainda muito inconclusivos e conflitantes nos diversos estudos, pelo que ainda não há marcadores genéticos, aceites universalmente, que sejam capazes de fornecer pistas sobre o prognóstico dos pacientes (28–31).

Vitamina D: O papel do défice da vitamina D na patogénese da EM foi descoberto há vários anos (1–3,32). Deste modo, começaram a surgir diversos estudos para perceber se esta influenciaria,

também, o curso clínico dos pacientes. Na grande generalidade destes, concluiu-se que o déficit de vitamina D parece piorar tanto o curso clínico e o fardo da doença, notados tanto nos scores do EDSS, como na taxa de surtos e na RM. O nível de vitamina D de base dos pacientes estava inversamente relacionado com o desenvolvimento de novas lesões ativas na RM (33,34). A vitamina D aparenta ter efeitos neuroprotetores, reduzindo a desmielinização e protegendo contra a neurodegeneração, e, possivelmente, contra a citotoxicidade induzida por glutamato, mecanismo associados às lesões ativas na RM (32–34). Num estudo onde se começou a explorar o efeito desta substância enquanto adjuvante da terapêutica de primeira linha, o INF- β , os doentes com melhores resultados eram os que tomavam doses mais altas de vitamina D, levando a que os investigadores concluíssem que alvos terapêuticos de apenas 50nmol/L sejam subótimos para os pacientes com EM, já que se obtiveram melhores resultados nos pacientes que tinham a vitamina D a 100nmol/L, sem evidência de que estas doses sejam, de alguma forma, prejudiciais (33). Outros estudos, no entanto, concluíram que os benefícios da vitamina D só eram sentidos até ao início da toma do INF- β , não sendo notórios a partir daí (34).

Independentemente dos diversos estudos, onde a vitamina D foi adicionada às terapias convencionais, esta questão da influência no prognóstico ainda não foi propriamente resolvida (32). Parece, não obstante, estar associada a benefícios que ultrapassam os riscos, e como a maioria das pessoas saudáveis tem défices de vitamina D, parece ser recomendável a suplementação com vitamina D nos doentes com EM (32–34).

Tabagismo: O tabaco é um fator de risco bem estabelecido para a esclerose múltipla (1–3,32,35). Porém, a sua influência negativa não termina por aí. O que se tem descoberto é que continuar a fumar após o diagnóstico altera, para pior, o curso clínico da doença. Num estudo recente sueco, provou-se que os pacientes EMRR que continuam a fumar vêm o seu tempo até conversão para EMPS ser reduzido em cerca de 4.7% por ano de tabagismo adicional. Comparativamente aos doentes que cessaram o consumo, os que continuaram a fumar nos anos iniciais da doença, convertiam para EMPS, em média, 8 anos mais cedo. Curiosamente, este risco foi independente das unidades de maço/ano de cada paciente, implicando que este risco e pior prognóstico não está relacionado com a carga tabágica, mas sim com o consumo atual ou passado (32,35).

Face a estes achados, e com base em todos os outros benefícios para a saúde, todo e qualquer paciente diagnosticado com EM deve ser fortemente encorajado a cessar esse consumo o mais rapidamente possível. Em todo o caso, se os pacientes continuarem a fumar apesar das recomendações, devem ser encarados como situações prognóstico mais reservado.

Fatores nutricionais e parâmetros antropométricos: A obesidade, particularmente se presente durante o período crítico da adolescência, foi adicionada recentemente à lista de fatores de risco da EM. Pondera-se que tal facto advenha do estado geral proinflamatório observado em

pessoas com excesso de peso, e outras interações complexas entre o IMC elevado e o genoma (32,36). Ainda assim, não se consegue perceber, nos dias que correm, se a obesidade também influencia o curso clínico da doença (32).

Um grupo de investigadores procurou perceber a influência do IMC pré doença no risco e prognóstico desta, e descobriram que o $IMC > 30$ na juventude, foi associado a um maior risco de desenvolver EM em idades mais precoces. Além disso, IMC mais alto em pacientes com SCI foi associado a uma probabilidade mais elevada de novo surto e conversão para EMCD. O IMC elevado aos 20 anos de idade correlaciona-se, ainda, com maior risco de progressão de doença para EMPS em doentes fumadores (36). Outro achado curioso é que, aparentemente, os fatores genéticos comprovadamente associados a risco mais elevado de obesidade, aumentam também o risco de vir a desenvolver EM (32,36). Parece, assim, seguro dizer que se deve recomendar aos doentes o controlo do peso corporal.

Não é somente o peso corporal que parece ter influência no prognóstico, mas também o tipo de alimentação, independentemente do peso do paciente. Surgiram estudos que afirmam que a incidência de EM é superior em populações com dietas ricas em gordura saturada de origem animal e pobres em ácidos gordos polinsaturados (*PUFA – Polyunsaturated Fatty Acids*). Estes achados parecem estar associados ao facto de os PUFA serem os precursores de prostaglandinas, como a prostaglandina E₂, que tem funções imunomoduladoras. Pequenos ensaios clínicos em pacientes com EMRR, que iniciaram suplementação com ácidos $\Omega 3$ e $\Omega 6$, indicaram que houve uma possível redução da severidade e duração dos surtos. Ainda assim, não parecem ter exercido grande efeito no prognóstico, já que não houve alterações significativas na progressão de doença (34). Níveis aumentados de LDL no sangue também foram associados com aumentos no EDSS e outros scores de severidade, e níveis elevados de colesterol HDL, pelo contrário, foram relacionados com volumes lesionais na RM reduzidos (34). Estudaram-se ainda algumas vitaminas, agentes antioxidantes, o ácido úrico, ente outros.

O que se conclui é que, apesar da influência no prognóstico não ser clara, a adoção de um estilo de vida saudável, com uma alimentação adequada é essencial para qualquer indivíduo, com possibilidade de uma importância significativamente maior para os pacientes com EM. Além dos potenciais benefícios diretos, este estilo de vida saudável contribuirá, também, para o controlo de peso, que aparenta ser de capital interesse para a EM.

Comorbilidades: A EM, enquanto doença crónica e debilitante, pode predispor a comorbilidades e estas podem, por sua vez, alterar o curso ou a atividade da EM. Particularmente, supõe-se que as doenças cardiovasculares concomitantes possam exacerbar a progressão de EM nos pacientes, dado o facto de o encéfalo ser um órgão alvo neste tipo de patologias (37). Um estudo australiano demonstrou que a prevalência de várias doenças, como HTA, psoríase, dislipidemia, eczema, asma e anemia, era superior em indivíduos com EM, quando comparados à população geral (38). Os investigadores constataram que os pacientes com obesidade e dislipidemia tinham maiores

graus de incapacidade quando comparados aos restantes pacientes com EM (38). Noutro estudo, após divisão dos pacientes em duas categorias (EDSS <3 e EDSS ≥3), depreendeu-se que a HTA e dislipidemia ocorrem com mais frequência no subgrupo de pacientes com EDSS superior. A presença destas doenças cardiovasculares e seus fatores de risco não parece ter efeito direto na fase inflamatória e de surtos, mas a sua coexistência com MS aparenta contribuir para a neurodegeneração, agravando, possivelmente, a incapacidade a longo prazo (37). A taxa de surtos não é afetada por este tipo de patologias. Não obstante, e pelo contrário, patologias como a artrite reumatoide e anemias foram relacionadas com um aumento da taxa de surtos em 3 e 2 vezes, respetivamente, sem terem correlação com o grau de incapacidade a longo prazo (38).

Apesar da investigação neste âmbito ser relativamente recente, parece ser de primordial importância enquadrar a monitorização e controlo de fatores de risco para o dano cerebral vascular no plano de cuidados dos pacientes com EM, atuando particularmente naqueles que são modificáveis (37,38).

2.2.2. Fatores clínicos

Sintomas ao diagnóstico: A maioria dos pacientes com SCI, experienciam sinais e sintomas indicativos de lesões a nível do nervo ótico, tronco cerebral, ou medula espinal (4,6). O que parece ser interessante é que o tipo de sintomas experienciados no início do curso da doença parece ter influência no prognóstico do paciente a longo prazo. Aparentemente, sintomas sensitivos e visuais são preditores de um curso mais benigno de doença. Os sintomas relativos a funções motoras, cerebelares, medulares e esfinterianas, pelo contrário, parecem predizer cursos de doença mais agressivos, aumentando o risco de progressão secundária nestes pacientes (5,6,9,11,18–20,37,39). Além do tipo de sintomas, a quantidade de sistemas envolvidos também influencia o prognóstico, sendo que um início de doença com um surto polissintomático relaciona-se com um pior prognóstico, e um surto monossintomático com melhor prognóstico (5,6,9,18–20).

Recuperação após o primeiro surto: No adulto, uma duração curta dos primeiros sintomas parece ser um indicador favorável de recuperação completa após um primeiro episódio de doença. Uma recuperação incompleta parece estar relacionada com um prognóstico mais reservado. Incapacidade residual após surto na fase inicial de doença, foi considerado como o fator que mais aumentava o risco de transição para EMPS (5,6,9,18–20,27,39). Além disso, estudos indicam que pessoas com incapacidade mantida e sintomas cognitivos no quinto ano de doença tem maior risco de ficar confinados a uma cadeira de rodas e um risco 2,7 vezes mais elevado de progressão secundária em 25 anos (8).

Intervalo entre início dos sintomas e segundo surto: Vários estudos indicam que um intervalo maior entre surtos, entre o início clínico de doença e o segundo episódio neurológico, está relacionado com um curso de doença mais favorável. Consequentemente, um intervalo mais curto parece ter uma influência desfavorável na evolução da doença com progressões mais rápidas para EMPS (5,6,10,18–20,27,39).

Número e tipo de surtos durante os primeiros anos: Um número elevado de surtos nos primeiros 5 anos de doença e, em particular, no primeiro e segundo ano, parecem ser preditores de um pior prognóstico, atingindo-se mais rapidamente progressão secundária e maior incapacidade (5,6,9,10,18,19,23,40). Do mesmo modo, um estudo no Rio de Janeiro, em pacientes com EMRR com mais de 10 anos de evolução de doença, concluiu que os pacientes com mais do que um surto no primeiro ano de doença progrediram mais rapidamente para EMPS (27). Estes dados foram confirmados em várias investigações, todavia, um estudo sugeriu que, mais do que o número de surtos, o tipo de sintomas sentidos nesses surtos tem maior importância prognóstica, adicionando um dado qualitativo a estas conclusões. Ao que parece, novamente, os surtos motores ou de esfíncteres tem um elevado impacto na doença, predizendo pior evolução, enquanto que surtos de outras vias, como as sensitivas, não tem impacto nenhum na alteração do prognóstico, mesmo que sejam vários os surtos deste tipo nos anos iniciais (18).

Tempo até ao desenvolvimento de incapacidade moderada a severa: O tempo que determinado paciente demora até atingir um certo grau de incapacidade moderada, correspondendo este a um EDSS=4, é influenciado pela atividade de doença até então, sendo este intervalo menor ou maior dependendo dos fatores demográficos e/ou clínicos supramencionados. Alcançado esse ponto, verifica-se que o paciente tem um aumento do risco de progressão subsequente, todavia este parece ser independente das características iniciais da doença. Ou seja, após perfazer um score EDSS=4, a progressão até aos scores de 6 e 7 não é dependente de fatores como o género, idade ao diagnóstico, sintomas iniciais, curso de doença inicial (se EMRR ou EMPP), grau de recuperação de surtos ou número de surtos (4–6,10,16,18,23,25,41). Estes achados suportam a teoria com apoio crescente de que a EM é uma doença de duas fases, já explanada anteriormente.

Tabela 4: Fatores de prognóstico clínicos nas várias fases da doença. Adaptado de Swanton et al (9).

Fatores no desencadear de SCI que predizem conversão para EMCD	Fatores no desencadear de SCI que predizem progressão para EMPS	Fatores nos anos iniciais de EMDC que predizem progressão para EMPS	Fatores que predizem o grau de progressão	Fatores que predizem incapacidade
--	---	---	---	-----------------------------------

<p>Baixo risco: Sintomas puramente sensoriais; Neurite Ótica.</p> <p>Alto risco: Envolvimento multirregional; Sintomas motores.</p>	<p>Idade superior a 30 anos;</p> <p>Sintomas motores.</p>	<p>Frequência de surtos elevada;</p> <p>Remissão incompleta;</p> <p>Sintomas cognitivos nos primeiros 5 anos de doença.</p>	<p>Intervalo mais curto entre início de doença e progressão;</p> <p>Maior número de sistemas funcionais envolvidos ao início da progressão.</p>	<p>SCI com sintomas motores;</p> <p>Início com envolvimento polissintomático;</p> <p>Intervalo mais curto entre os primeiros dois surtos;</p> <p>Intervalo mais curto entre o diagnóstico e o início de EMPS;</p> <p>EDSS mais elevado no início da observação;</p> <p>História familiar de EM.</p>
---	---	---	---	---

Curso de doença: O curso clínico EMRR é o mais favorável, quando comparado com os cursos progressivos (EMPP, EMPR ou EMPS). Por essa razão considera-se que o curso progressivo esteja associado a um pior prognóstico. Quando se comparam pacientes que iniciaram doença na mesma altura, uns na forma de EMRR e outros na forma de EMPP, prevê-se progressão mais rápida para estes últimos. Os pacientes EMRR demoram cerca de 23 anos a atingir um EDSS de 6, contrastando com os pacientes EMPP, que atingem este patamar em apenas 7 anos (5,6,10,20,39).

O desenvolvimento de um curso progressivo é o fator mais importante para o desfecho clínico de um doente a longo prazo. Esta progressão de incapacidade parece surgir em quase todos os pacientes, e a variabilidade clínica parece ser apenas dependente do intervalo que cada paciente leva a lá chegar (5,6,9,10,20,39). Em estudos com pacientes com EMRR seguidos durante 10 anos, 32 a 40% progrediram para EMPS nesse tempo (9,10). Em coortes seguidas por mais tempo, 25 anos, até 90% dos pacientes progrediu para EMPS (9).

Uso de TMD: O tratamento precoce dos pacientes com terapias modificadoras de doença é de crucial relevância nos pacientes com EM. Estudos indicam que os pacientes que iniciam tratamento rapidamente após o diagnóstico, quando comparados a pacientes tratados com placebo, ou que iniciam a terapia mais tarde, demoram mais tempo até ao atingimento de certos patamares de incapacidade sustentada, medida através do EDSS (42–44). Ademais, o uso de TMD precoce é útil, de igual modo, nos pacientes com SCI, já que reduz o risco de conversão para EMCD, assim como a taxa de surtos (42,44). Nomeadamente, demonstrou-se que o INF- β tem um impacto extremamente benéfico para pacientes com EMRR já que, além de reduzir o acúmulo de incapacidade permanente, reduz a frequência de exacerbações e reduz a atividade da doença, quantificada pelo número de novas lesões contrastadas com gadolínio (43).

Desta forma, conclui-se que o uso de TMD é bastante profícuo, e que pode alterar o prognóstico dos doentes. Estas opções devem ser oferecidas a todos eles, incluído aos pacientes com SCI, sob forte suspeita de futura conversão para EMCD.

2.2.3.Fatores laboratoriais

Bandas oligoclonais no LCR: Um número baixo ou ausente de bandas oligoclonais IgG no LCR aquando do diagnóstico está associado a um melhor prognóstico (6,45). Tal facto não parece dever-se apenas ao papel destes marcadores no curso clínico, mas também porque a ausência de BOC IgG melhora, presumivelmente, a resposta clínica ao tratamento com INF- β em pacientes com EMRR. Em certos estudos, a presença de BOC IgG foi confirmado como um forte marcador prognóstico de conversão para EMCD, em pacientes com SCI (6,9,46). No entanto, outros estudos indicam que a presença ou ausência de BOC IgG não tem qualquer valor para prognosticar a evolução da doença (47-49).

As BOC IgM também foram propostas como marcadores prognósticos na EM, e o seu papel na previsão da evolução da doença parece ser mais notório que o das BOC IgG. Os anticorpos IgM são os mais eficientes para fixação do complemento, que pode causar desmielinização e dano axonal. Em modelos animais, IgM dirigida contra lípidos de mielina induziu desmielinização do SNC e impediu a remielinização, o que não se verificou com anticorpos IgG. Estes anticorpos IgM lípido-específicos parecem ser os mais agressivos, também em humanos. Daí que se tenha vindo a reconhecer a importância da IgM, sugerindo que ela possa ser responsável pelos casos mais malignos de EM (40,48,50). O curso de doença nos pacientes com BOC IgM parece ser mais agressivo, quando comparado ao dos doentes com EM nos quais estes não se detetam. Aparentemente, quanto mais baixo o rácio de IgM é no início de doença, menor o grau de progressão clínica nos 15 anos seguintes, mantendo-se o EDSS abaixo de 3 e sem progressão secundária durante esse período (51). A presença destes marcadores, pelo contrário, está associada a um intervalo mais reduzido entre o primeiro e segundo surtos, a uma maior taxa de surtos, piores achados na RM e, conseqüentemente, a maiores graus de incapacidade por doença. Este valor prognóstico parece ser apenas nos pacientes que iniciam o seu percurso de doença com EMRR, não tendo qualquer significado na doença EMPP (40,46,48,51,52). A maioria dos estudos defendem, então, que este marcador tem um papel claramente estabelecido, pelo que se pode considerar que a presença de BOC IgM no LCR, particularmente as lípido-específicas, é um fator de mau prognóstico na EM, a curto e longo prazo, e parece ser imperativo considerar o grupo de pacientes IgM positivos como candidatos a terapias mais agressivas (40,46,48,50-52).

Além da investigação sobre o valor prognóstico das imunoglobulinas, um estudo interessante de 2012 decidiu correlacionar a presença de estas com a presença de lesões corticais, que podem encontrar-se cedo no curso de doença e parecem indicar um pior prognóstico, pois associam-se a maior incapacidade física e cognitiva. Os investigadores chegaram à conclusão de que a síntese

intratecal de imunoglobulinas foi fortemente associada à existência de lesões corticais nos estágios iniciais de EM e que a presença de ambos os fatores conferia maior risco de conversão para EMCD em pacientes SCI e piores prognósticos em pacientes EMRR, quando comparados aos pacientes sem imunoglobulinas e sem lesões corticais. Consideraram, assim, que estes últimos podem constituir um grupo de EM relativamente benigna. Deste modo, esta associação parece ter valor diagnóstico e prognóstico (46).

A presença de cadeias livres leves de imunoglobulinas no LCR também tem sido proposta como um marcador quantitativo alternativo às BOC. Num estudo de 2019, onde se calculou um rácio de CLL-LCR/albumina, determinou-se que este era mais elevado em pacientes com SCI ou EMCD, quando comparado com a população geral. Além disso, o aumento das CLL no LCR foi associado a um aumento de risco de incapacidade a curto prazo. Isto levou à hipótese de que este rácio poderia servir não só como marcador de prognóstico como de diagnóstico (53).

Outros marcadores biológicos no LCR: Outras substâncias tem sido alvo de estudos acerca da sua influência no prognóstico da EM.

Num estudo italiano, investigou-se o possível efeito de 3 proteínas, a 14-3-3, a tau e a cisteína C, em pacientes com SCI ou na fase inicial da doença. Todas elas são encontradas noutras doenças neurodegenerativas ou inflamatórias no SNC e, como tal, explorou-se a possibilidade de serem marcadores de diagnóstico e/ou prognóstico também na EM. Chegaram à conclusão de que a cisteína C poderá ter um papel fulcral na EM e que tem relevância prognóstica, visto que pacientes com concentrações elevadas desta no LCR parecem ter um curso clínico menos favorável (54). Outros estudos destacam, similarmente, a proteína Tau, dado que se parece correlacionar com o grau de progressão da doença a curto prazo, em pacientes na fase inicial da EMRR. Os pacientes com Tau-LCR mais elevada, tinham aumentos mais rápidos no EDSS (6).

Os achados de BOC no LCR levaram ao reconhecimento do papel importante das células B na EM, quando anteriormente o enfoque era, apenas, nas células T. Como tal, procurou-se explorar a presença de quimiocinas que atraem as células B ao SNC. Entre elas, pesquisou-se mais afincadamente a presença de CXCL13, já que é a quimiocina mais potente na atração de células B, ligando-se ao quimiorreceptor CXCL5 na superfície destas células (55). Num estudo, confirmaram o papel deste ligando como um marcador de doença na EM com valor prognóstico, já que este se encontra mais elevado na doença ativa, estando, deste modo, relacionado com maiores taxas de surtos. Esta quimiocina ajuda, também, a predizer quais os pacientes com SCI com maior probabilidade de vir a converter para EMCD, estando os valores mais altos associados a maiores taxas de conversão. É, não obstante, importante fazer uma ressalva: Este marcador não é exclusivo da EM, pois encontra-se também aumentado no LCR em patologias infecciosas, neoplásicas e até reumáticas. Os valores mais elevados foram, inclusive, encontrados nos pacientes com patologia infecciosa, e não nos pacientes com EM (55). Todavia, o seu valor prognóstico na EM não deve ser desvalorizado.

2.2.4. Achados MCDT

Ressonância magnética convencional: A RM é o teste mais sensível para diagnóstico e postula-se que possa possuir, também, valor prognóstico. Não obstante, percebeu-se que apesar de útil na previsão de conversão para EMCD, a RM é menos fiável no que toca à previsão da incapacidade a longo prazo, tornando a sua utilidade prognóstica questionável. Em pacientes com SCI, o risco de vir a desenvolver EMCD varia entre apenas 21%, se a RM for de normal aparência, e 82%, se a RM tem anormalidades consistentes com as vistas na maioria dos pacientes com EM (9,12). Através destes estudos com RM, descobriram algo a que chamaram de Síndrome Radiográfico Isolado, que corresponde à presença de lesões assintomáticas na medula espinal, pois descobriram que estas eram altamente preditivas de desenvolvimento subsequente de EMCD, e que deviam, portanto, ser valorizadas mesmo em pacientes sem sintomas. Investigadores defendem que RM da medula espinal deverá ser sempre realizada em pacientes com SCI cujo diagnóstico é incerto, devido a achados da RM cerebral normais, atípicos ou inespecíficos (9,12).

Existem vários parâmetros que são estudados nesta procura de valor preditivo da RM, para determinar o curso clínico de dado paciente. Entre eles, os seguintes foram explorados:

- **Número de lesões na RM:** O risco de conversão para EMCD aumenta proporcionalmente ao número de lesões observadas, especialmente as ponderadas em T2. Além disso, o número de lesões parece ter alguma influência no curso clínico. Em alguns estudos, o número de lesões em T2 observadas na RM basal em pacientes com EMRR correlacionou-se fortemente com severidade clínica da doença e grau de incapacidade, e com perda de tecido cerebral alguns anos depois (6). Ademais, em pacientes com elevado número de lesões em T2, a probabilidade de atingir o EDSS > 5.5 em 10 anos era de 35%, nos pacientes com mais de 10 lesões, contrastando com o risco de 20%, para os que tinham menos de 10 lesões (6). O número de lesões na RM da medula espinal também parece ser significativo. Num estudo de revisão, um número maior de lesões espinais na RM de base, foi associado a resultados clínicos piores e a maiores taxas de surtos (12).
- **Locais das lesões:** As lesões que estão, aparentemente, associadas a um pior prognóstico são aquelas que se localizam na região infratentorial ou na medula espinal. As infratentoriais são as que melhor predizem incapacidade a longo prazo e são as que conferem maior risco de conversão para EMCD (6).
- **Carga das lesões na EM:** O fardo de lesões na RM aquando da apresentação inicial aparenta ser preditivo do curso de doença nos próximos anos. Numa investigação, determinaram-se a carga lesional dos pacientes, com base nos achados da RM realizada aquando do diagnóstico. Quanto menor a carga lesional, menor foi o resultado na escala EDSS desses doentes, avaliado 14 anos depois (6,9). Mais do

que o valor da RM de base, verificou-se que o estado final de incapacidade se correlacionava mais fortemente com a carga de lesões total, quando medidas aos 5 anos de doença (9).

- **Lesões potenciadas por gadolínio:** Uma RM potenciada por gadolínio deve ser sempre obtida à apresentação do SCI devido à sua capacidade mostrar lesões disseminadas e do seu valor preditivo elevado para conversão para EMCD. O risco de um paciente SCI converter para EMCD é maior se houverem lesões potenciadas por gadolínio em T1 no início de doença (6). Todavia, o valor prognóstico deste procedimento não parece ser tão proeminente, já que apesar de um maior número de lesões prever maior número de surtos, estas lesões não se associam ao desenvolvimento de incapacidade acumulada a longo-prazo (6,51).
- **Atrofia cerebral e/ou espinal:** A atrofia cerebral pode ser detetada por RM cedo no curso da doença, e é significativamente maior nos pacientes que convertem para EMCD, quando comparados com os doentes que mantêm o estado de SCI. Esta atrofia, sinal de perda axonal progressiva, pode ser retardada com INF- β , daí que se defende que mesmo os pacientes com SCI devam ser tratados, quando a possibilidade de conversão é considerável (6). A atrofia, tanto cerebral quanto espinal, é mais marcada nos pacientes com formas progressivas de doença e parece ter valor prognóstico, já que se verificou que quando esta ocorre nas fases iniciais da doença, se correlaciona com a incapacidade e função clínica do paciente. Quanto mais precoce a atrofia, pior o prognóstico destes pacientes (9,12,56).

RMN não convencional: Face à limitação da RM convencional na prognosticação, começou a explorar-se o papel das novas técnicas de RM na EM. Através destas, evidenciou-se que existem mudanças patológicas em áreas que aparentam ser normais na técnica padrão, e que estas anormalidades se traduzem em consequências funcionais. Além disso, como detetam anormalidades em TCAN, estas técnicas tem potencial de providenciar pistas para a patogénese da EM e para estabelecer o prognóstico clínico, especialmente se aplicadas cedo no curso da doença (6,9). São diversas as novas técnicas utilizadas, estando entre elas as seguintes:

- **Transferência de Magnetização:** Esta técnica permite a visualização indireta de prótons que estão ligados a estruturas macromoleculares, normalmente ocultos na RM convencional, através da aplicação de um pulso de ressonância com uma frequência diferente. Na RM normal, apenas se veem os prótons de água livre (9,57). Estas diferenças, levam a que esta técnica seja capaz de detetar anormalidades focais em tecido com aparência normal na RM convencional (SBAN e TCAN). Estas alterações na TM, correspondem a locais de novas lesões (contrastadas ou em T2) na RM clássica, só detetáveis meses a anos depois (9,57). Para aplicação desta técnica, calcula-se o rácio de TM, que compara as diferenças entre os sinais obtidos com e sem o pulso de ressonância diferente. As anormalidades correspondem a

regiões onde o RTM está diminuído. Apesar do valor desta técnica para diagnóstico ser questionável, parece fornecer importante informação prognóstica. Em estudos que compararam pacientes clinicamente estáveis com pacientes em agravamento clínico, descobriu-se diferenças entre eles no que toca ao RTM do TCAN. Valores menores do RTM na SBAN correlacionaram-se com desfechos clínicos mais pobres e com marcadores clínicos de doença, como o EDSS (9,57). Além disso, o RTM da substância cinzenta também foi significativamente associado ao resultado dos testes cognitivos, sendo que quanto menor este for, mais provável é o agravamento da incapacidade dos pacientes (9).

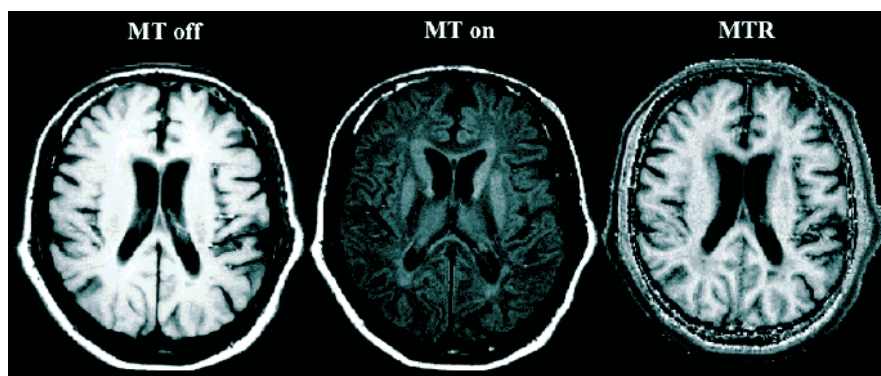


Figura 4: Técnica de transferência de magnetização: Cálculo do RTM. À esquerda (MT off), temos uma imagem ponderada em T₁, sem pulso de TM. No centro (MT on), temos uma imagem semelhante adquirida em ponderação em T₁, mas com um pulso de saturação TM. À direita (MTR), temos a imagem computarizada obtida através da diferença percentual entre as outras duas, que nos dá o rácio de TM. Adaptado de Santos et al (57).

- **Espetroscopia por RM:** Esta técnica permite investigar, in vivo, o metabolismo cerebral. Através das diferenças nas frequências de ressonância de várias substâncias e metabolitos cerebrais, esta técnica permite deteção e medição de mudanças bioquímicas patológicas iniciais que estão a ocorrer em TCAN, onde eventualmente surge lesão, detetável pela técnica clássica tempos depois (9). Há vários metabolitos que podem ser quantificados, entre eles o N-acetil aspartato (NAA) e N-acetil aspartil glutamato (tNAA), que são encontrados exclusivamente nos neurónios e suas projeções, creatina e fosofcreatina (fração Cr), encontradas predominantemente nos astrócitos, e a colina (Cho), encontrada nas biomembranas (daí que aumentada com o aumento da destruição das membranas que acontece na inflamação, desmielinização e proliferação glial). Com um menor tempo de eco, podem ainda detetar-se outros metabolitos como o mioinositol (Ins), que é um marcador das células gliais, lípidos soltos, marcadores de destruição tecidual, e glutamato e glutamina (Glx), que, quando elevados, representam excitotoxicidade mediada por glutamato ou aumento de glutamina devido a proliferação glial (8). Na fase inicial duma lesão, uma das mudanças mais precoces detetáveis é o aparecimento de picos de lípidos soltos, devido à degradação da mielina, e níveis

elevados de colina, que parecem refletir a infiltração celular inflamatória (9). As lesões agudas, já visíveis na RM convencional, mostram picos proeminentes de lípidos, e níveis elevados de Cho, Ins, GLx e lactato, e podem haver reduções transitórias de NAA, o que sugere perdas ou lesões axonais proeminentes. Por essa mesma razão, os níveis de NAA são os que se encontram alterados, estando diminuídos, nas lesões crônicas (9). Ainda assim, e apesar de se detetarem várias mudanças que contribuem para previsão da conversão de EMCD em pacientes com SCI, e mudanças que se relacionam com marcadores de funcionalidade como o EDSS, estas associações apenas se verificaram nas fases iniciais da doença (9). Parecem ser necessários mais estudos para averiguar a utilidade desta técnica na predição do prognóstico a longo prazo.

- **RM funcional:** Esta técnica permite visualizar o nível de atividade dos neurónios em cada região, aquando da realização de uma tarefa em particular. A imagem funcional mede de forma indireta a atividade cerebral, através da deteção de diversas alterações, como na oxigenação e fluxo sanguíneo, despontadas em resposta à atividade neuronal. Estudos com RM funcional em pacientes com EM evidenciaram ativação cortical generalizada durante a realização de paradigmas motores ou visuais simples, sugerindo que a plasticidade do SNC parece ser parcialmente responsável pela recuperação funcional vista após um evento agudo desmielinizante. Esta plasticidade cortical pode ter um papel particularmente importante na potenciação da recuperação funcional que se segue aos ataques agudos na EM e determinar, assim, o prognóstico nestas fases iniciais de doença (9).

Potenciais evocados: Um PE é um potencial elétrico registado do sistema nervoso. Diversos estudos indicam que, além de serem ótimos marcadores funcionais quantitativos, poderão ter utilidade na determinação do prognóstico dos pacientes. Anormalidades encontradas em quaisquer PE no início da doença são sinal de lesões clinicamente silenciosas nessas vias, e esses achados foram associados a uma maior probabilidade de conversão para EMCD, em doentes com SCI, quando comparados a pacientes sem alterações (6). Além disso, alterações nos PEV e PEM correlacionaram-se com o nível de incapacidade em 2 anos (6), e também com o EDSS e outras escalas funcionais (58). Ao que tudo indica, quanto pior o resultado dos PE (nomeadamente PEV), quantificados por uma maior latência, mais severo parecia ser o curso de doença (20).

Deste modo, os PE aparentam ter significância prognóstica, podendo ser integrados em ferramentas de cálculo de risco de progressão de doença.

Tabela 5: Síntese dos achados da presente revisão acerca dos fatores prognósticos.

Doente com bom prognóstico*	Doente com mau prognóstico*
<ul style="list-style-type: none"> • Sexo feminino; • Toma de COC; • Raça caucasiana; • Níveis altos de vitamina D; • Nunca fumante; • Normoponderal e dieta equilibrada; • Início de doença com sintomas sensitivos e/ou visuais; • Surto inicial monossintomático; • Recuperação completa após o primeiro surto; • Maior intervalo entre o primeiro e segundo surtos; • N^o reduzido de surtos nos primeiros 2 a 5 anos; • Maior intervalo entre o diagnóstico e EDSS=4; • Curso EMRR; • Início precoce de TMD; • Ausência de BOC no LCR; • Poucas lesões na RM; • Menor volume lesional total; • Reduzida atrofia cerebral e espinal; • TM: RTM normal a pouco reduzido no TCAN; • Latência normal ou pouco aumentada dos PE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino; • Raça negra; • História familiar de EM; • Défice de Vitamina D; • Fumador ativo; • Excesso de peso e dieta rica em gordura saturada; • Início de doença com sintomas motores, esfintéricos, cerebelares ou medulares; • Surto inicial polissintomático; • Recuperação incompleta após 1^o surto; • Intervalo curto entre 1^o e 2^o surtos; • N^o elevado de surtos nos primeiros 2 a 5 anos; • Curto intervalo entre diagnóstico e EDSS=4; • Cursos progressivos; • Início tardio ou sem toma de TMD; • Presença de BOC no LCR (particularmente IgM lípido-específicas); • Elevado n^o de lesões; • Lesões infratentoriais e medulares; • Elevado volume lesional; • Atrofia cerebral ou espinal precoce; • TM: Valores reduzidos de RTM; • Maior latência dos PE.
<p>*Em quadros clínicos que não se enquadram, claramente, em nenhum destes padrões, o prognóstico é mais incerto. Recomenda-se cuidado na prognosticação, devendo avaliar-se caso a caso, para perceber se esse paciente cumpre mais critérios associados a um bom ou mau prognóstico.</p>	

2.3. Importância da exploração prognóstica

Como já foi referido, a EM é uma doença crónica comum do SNC que produz uma pluralidade de sintomas potencialmente debilitantes, e é caracterizada por uma variabilidade substancial da trajetória, e conseqüentemente do prognóstico, da doença. Apesar de haverem alguns princípios prognósticos estabelecidos, é muito difícil prever a nível individual qual será a atividade de doença a curto e longo prazo em determinado paciente (59).

Em investigações relativas a outras doenças muitíssimo debilitantes, como o cancro, que têm a capacidade de alterar significativamente as perspetivas e objetivos para a vida futura dos pacientes, percebeu-se que comunicar a seriedade da doença, com inclusão de discussões sobre a esperança de vida e do impacto da doença nos hábitos pessoais, levou a menores níveis de depressão. Este facto deveu-se, aparentemente, à redução do medo do desconhecido, já que a discussão do prognóstico alivia os sentimentos depressivos associados a um futuro incerto (60). Sendo a EM uma doença onde a única certeza absoluta é a incerteza do futuro, estes dados podem ser extrapolados, e poder-se-á calcular a necessidade colossal existente de preencher este fosso de informação. Os pacientes que padecem desta patologia referem que esta incerteza com que têm que lidar é particularmente

desafiante, estando associada a reduções do bem-estar psicológico. Deste modo, a discussão prognóstica torna-se essencial para se conseguir prestar cuidados de excelência às pessoas que vivem com EM (59,61).

Embora sejam ainda escassos os estudos sobre as opiniões dos pacientes com EM no que toca à discussão prognóstica, duas investigações recentes britânicas abordaram este tópico, e constatou-se que esta população tem necessidades não correspondidas numa série de diferentes informações. Os pacientes com EM sentem que os neurologistas oferecem pouca informação sobre o prognóstico aquando do diagnóstico, e subsequentemente, não têm oportunidade, ou a coragem, de tentar abordar esse assunto (59). Além disso, verificou-se que a maioria dos pacientes anseia saber o seu prognóstico, pois consideram que esta informação é muito útil, tanto para decisões clínicas, particularmente a nível do tratamento, como para decisões mais vastas sobre as suas vidas (59). Não obstante, existe também uma quantidade não negligenciável de pessoas que afirmam não ter certezas sobre este assunto, e ainda outras que preferem ficar na ignorância. Muitos destes pacientes proclamam lidar com a situação através evicção de pensamentos sobre o futuro, e receiam que informações prognósticas possam quebrar esta sua forma de equilíbrio psicológico (59,61).

Assim, e a despeito da clara indispensabilidade de esclarecimentos quanto ao prognóstico, é necessário exercer cuidado no que toca a discussões deste tipo. Tal como se concluiu em estudos de pacientes oncológicos, uma abordagem centrada no paciente, onde se tenha em conta as suas preferências, desejos e preocupações quanto ao fornecimento deste tipo de informações, é ideal e imperativa, levando a maiores graus de satisfação (59–61). Os pacientes devem ser sempre questionados se querem ou não saber o seu prognóstico, e quando e como o preferem fazer, se a resposta à primeira questão for afirmativa (59,61). Só desta forma se garante que a informação, potencialmente nociva para o paciente, é desejada e estará em concordância com os métodos adaptativos usados pelo paciente para enfrentar a realidade. Além disso, esta preocupação demonstrada de ir ao encontro das preferências pessoais do paciente fomentará a relação médico-doente, levando a que este se sinta ouvido, compreendido e valorizado.

3. Conclusões e perspectivas futuras

A determinação dos fatores que nos permitam prever o curso da doença, a progressão da incapacidade e a resposta ao tratamento nas pessoas com esclerose múltipla constitui um dos maiores desafios no cuidado destes pacientes. A incerteza face ao prognóstico é inerente a esta patologia e promove o sofrimento emocional vivenciado pelos doentes, também ele muito comum nesta população.

Segundo os resultados desta pesquisa, os fatores que, presumivelmente, estão associados a um pior prognóstico são o sexo masculino, a raça negra, níveis reduzidos de vitamina D, tabagismo ativo e passivo, sintomas motores, esfínterianos e/ou cerebelares ao diagnóstico, assim como um início de doença com surtos polissintomáticos, intervalo mais curto entre surtos e taxa elevada de surtos nos primeiros anos de doença, recuperação incompleta dos surtos nas fases iniciais, rápido acúmulo de incapacidade moderada (EDSS =4) e conversão ou início de doença com um curso progressivo. Além destes, a deteção de BOC IgM, particularmente as lípido-específicas, e de outros marcadores inflamatórios, como o CXCL13, no LCR também parecem ser sinal de piores desfechos clínicos. No que toca aos achados de MCDT, conclui-se que apesar da RM convencional ser crucial ao diagnóstico, o seu valor enquanto indicadora do curso futuro de doença parece ser limitado. Deve apostar-se, deste modo, na investigação do papel das novas técnicas de RM, pois, aparentemente, poderão ser uma mais valia no que toca a este assunto. Os PE devem, também, ser integrados nas investigações iniciais dos pacientes com EM, já que quanto maior a latência destes nos vários nervos, pior parece ser o curso clínico do paciente em questão.

Além destes, outros fatores são alvo de atenção, e apesar do seu papel prognóstico não estar esclarecido, parece ser seguro indicar aos pacientes recém diagnosticados que devem adotar um estilo de vida saudável, optando por dietas ricas em leguminosas, frutas e verduras, e pobres em gorduras saturadas de origem animal, dando primazia a gorduras vegetais ricas em PUFAs. Devem, ademais, manter um estilo de vida ativo: Quer físico, com prática regular de exercício e evicção do sedentarismo, pois irá contribuir para o controlo do IMC e impedir o desenvolvimento de fatores de risco de doenças cardiovasculares, que poderão ter algum impacto no agravamento da EM; Quanto mental, apostando em atividades estimulantes cerebrais, pois parecem ter influência na capacidade de plasticidade do cérebro, que é crucial para a recuperação de surtos e para travar a atrofia cerebral observada nestes pacientes.

Todos os pacientes com SCI, com enorme possibilidade de conversão, ou EMCD devem iniciar prontamente o tratamento com TMD, já que estas melhoram a qualidade de vida dos pacientes a curto prazo e podem contribuir para melhorar o prognóstico a longo prazo. No caso de pacientes que agrupem vários dos fatores listados acima como preditores de mau prognóstico, parece ser seguro apostar em terapias mais agressivas.

As investigações e descobertas sobre o prognóstico estão nas suas fases iniciais, e tendo em conta os resultados tão conflitantes, são necessários ainda mais estudos para confirmar a relevância prognóstica de vários destes fatores e potenciais biomarcadores. Porém, não se deve cair em desânimo, já que o derradeiro objetivo destes trabalhos é melhorar o cuidado dos pacientes. Há, claramente, um longo caminho a percorrer, que deverá passar por estudos pormenorizados em busca da etiologia, posto que a descoberta da causa inequívoca da doença levará, certamente, à evidenciação dos mecanismos que tornam o curso desta doença tão variável entre pacientes.

Enquanto não for possível prognosticar com segurança, é fundamental e indispensável a aposta no apoio psicológico, não só dos pacientes como dos familiares, para os capacitar a lidar e gerir melhor a incerteza vivenciada, contribuindo, porventura, para a redução da prevalência de doentes que sofre de ansiedade e depressão, e que, eventualmente, tenta o suicídio. Face à multitude de questões, às quais os neurologistas não conseguem dar qualquer resposta efetiva, este apoio psicológico parece-me ser basilar para o bem-estar dos pacientes que sofrem de uma doença tão desafiante quanto a esclerose múltipla.

4. Bibliografia

1. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC PS. *Bradley's Neurology in clinical practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. Vol.2; pp.1159–1186.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
3. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;212–25.
4. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis [Internet]. 1st ed. Vol. 122, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 343–369 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00014-5>
5. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: Clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(3):357–64.
6. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Elsevier Int Rev Neurobiol*. 2007;79(07):423–47.
7. Martins Silva A, Pereira C, Bettencourt A, Carvalho C, Couto AR, Leite MI, et al. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and outcome of a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Neurol Sci*. 2007;258:69–74.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
9. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis [Internet]. 1st ed. Vol. 122, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 371–391 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00015-7>
10. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain*. 2003;126(4):770–82.
11. Hawkins SA, McDonnell G V. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):396.
12. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis—diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(6):327–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.80>
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Jan 22];17(2):162–73. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275977>

14. Gava G, Bartolomei I, Costantino A, Berra M, Venturoli S, Salvi F, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(1):116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.054>
15. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones: A role in the control of multiple sclerosis? *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(7):857–68.
16. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(3):595–605.
17. Wallin MT, Culpepper WJ, Maloni H, Kurtzke JF. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: 3. Early clinical features. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):76–84.
18. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A Bayesian analysis. *J Neurol Sci*. 2001;189(1–2):13–21.
19. Vasconcelos CCF, Aurenção JCK, Thuler LCS, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016;8:27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.011>
20. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in North-East Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain*. 1990;113(6):1597–628.
21. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, Ho A, Roger E, Duquette P. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol* [Internet]. 2014;24(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.04.007>
22. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(6):720–3.
23. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: Risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(3):269–74.
24. Ozakbas S, Kaya D, Idiman E. Early onset multiple sclerosis has worse prognosis than adult onset multiple sclerosis based on cognition and magnetic resonance imaging. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
25. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(13):1246–52.
26. Aurenção JCK, Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Alvarenga RMP. Incapacidade e progressão em pacientes afrodescendentes com esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*.

- 2016;74(10):836–41.
27. Ferreira Vasconcelos CC, Cruz dos Santos GA, Thuler LC, Camargo SM, Papais Alvarenga RM. African Ancestry Is a Predictor Factor to Secondary Progression in Clinical Course of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurol.* 2012;2012:1–7.
 28. Santos M, Costa M do C, Rio ME, Sá MJ, Monteiro M, Valença A, et al. Genotypes at the APOE and SCA2 loci do not predict the course of multiple sclerosis in patients of Portuguese origin. *Mult Scler J.* 2004;10:153–7.
 29. Fukazawa T, Yanagawa T, Kikuchi S, Yabe I, Sasaki H. CTLA-4 gene polymorphism may modulate disease in Japanese multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 1999;171:49–55.
 30. Kaimen-maciel DR, Maria E, Reiche V, Guimarães D, Souza B, Regina E, et al. CCR5-Δ32 genetic polymorphism associated with benign clinical course and magnetic resonance imaging findings in Brazilian patients with multiple sclerosis. *Int Journal Mol Med.* 2007;20(3):337–44.
 31. Zhou Y, Simpson S, Jac J, Ingrid CC, Lucas RM, Auslong AP, et al. Variation within MBP gene predicts disease course in multiple sclerosis. *Wiley Brain Behav.* 2017;7(4):1–6.
 32. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol [Internet].* 2017;13(1):25–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
 33. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1458–65.
 34. Geldern G Von, Mowry EM. The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol [Internet].* 2012;8(12):678–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012.194>
 35. Ramanujam R, Hedstrom A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1117–23.
 36. Manouchehrinia A, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, Ramanujam R. Association of pre-disease body mass index with multiple sclerosis prognosis. *Front Neurol.* 2018;9(232):1–7.
 37. Puz P, Lasek-Bal A, Steposz A, Bartoszek K, Radecka P. Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;167(7):76–81.
 38. Tettey P, Siejka D, Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A, et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple

- Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):106–13.
39. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: Clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci*. 1999;168(2):96–106.
 40. Thangarajh M, Gomez-Rial J, Hedström AK, Hillert J, Alvarez-Cermeño JC, Masterman T, et al. Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(9):1208–13.
 41. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916–21.
 42. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;22(13):1732–40.
 43. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285–94.
 44. Kavaliunas A, Stawiarz L, Hedbom J, Glaser A, Hillert J. The influence of immunomodulatory treatment on the clinical course of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;822:19–24.
 45. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58(12):2044–5.
 46. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, Rinaldi F, Favaretto A, Varagnolo MC, et al. The association of intrathecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(2):174–80.
 47. Becker M, Lатарche C, Roman E, Debouverie M, Malaplate-Armand C, Guillemin F. No prognostic value of routine cerebrospinal fluid biomarkers in a population-based cohort of 407 multiple sclerosis patients. *BMC Neurol*. 2015;15(1):1–8.
 48. Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R, et al. Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: Presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *Mult Scler J*. 2011;17(3):303–11.
 49. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;279(1–2):21–5.
 50. Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple. *Mult Scler*. 2008;14(February 2007):183–7.

51. Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):953–5.
52. Ozakbas S, Cinar BP, Özcelik P, Baser H, Kosehasanoğullari G. Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: Clinical and MRI results. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;160(May):27–9.
53. Vecchio D, Crespi I, Virgilio E, Naldi P, Campisi MP, Serino R, et al. Kappa free light chains could predict early disease course in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;30(February):81–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.001>
54. Gajofatto A, Bongiani M, Zanusso G, Benedetti MD, Monaco S. Are cerebrospinal fluid biomarkers useful in predicting the prognosis of multiple sclerosis patients? *Int J Mol Sci*. 2011;12(11):7960–70.
55. Khademi M, Kockum I, Andersson ML, Iacobaeus E, Brundin L, Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: A suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler J*. 2011;17(3):335–43.
56. Lycklama À Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, Castelijns JA, Adèr H, Van Waesberghe JH, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: Relation to clinical subtype and disability. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(6):1041–8.
57. Santos AC, Narayanan S, De Stefano N, Tartaglia MC, Francis SJ, Arnautelis R, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002;249(6):662–8.
58. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard JM, Dive D. Do evoked potentials contribute to the functional follow-up and clinical prognosis of multiple sclerosis? *Acta Neurol Belg*. 2017;117(1):53–9.
59. Dennison L, Brown M, Kirby S, Galea I. Do people with multiple sclerosis want to know their prognosis ? A UK nationwide study. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(2):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193407>
60. Schofield PE, Butow PN, Thompson JF, Tattersall MHN, Beeney LJ, Dunn SM. Psychological responses of patients receiving a diagnosis of cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(1):48–56.
61. Dennison L, McCloy Smith E, Bradbury K, Galea I. How do people with multiple sclerosis experience prognostic uncertainty and prognosis communication? A qualitative study. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(7):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158982>

5. Anexos

Tabela 6: Escala expandida do estado de incapacidade (do inglês EDSS). Adaptado de John F. Kurtzke (8)

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)
<p>0,0: Exame neurológico normal (pontuação de 0 em todos os SF)</p> <p>1,0: Nenhuma incapacidade, mas sinais mínimos (grau 1) num SF</p> <p>1,5: Nenhuma incapacidade, mas sinais mínimos (grau 1) em mais que um SF</p> <p>2,0: Incapacidade mínima num SF (1 SF com grau 2, com os restantes em grau 0 ou 1)</p> <p>2,5: Incapacidade mínima em dois SF (2 SF com grau 2, com os restantes em grau 0 ou 1)</p> <p>3,0: Incapacidade moderada num SF (1 SF com grau 3, com os restantes em grau 0 ou 1) OU incapacidade leve em três ou quatro SF (3 ou 4 SF com grau 2, com os restantes em grau 0 ou 1), embora com deambulação intacta</p> <p>3,5: Deambulação intacta com incapacidade moderada num SF (1 com grau 3) e um ou dois SF com grau 2 OU dois SF com grau 3 OU cinco SF com grau 2 (com restantes em grau 0 ou 1)</p> <p>4,0: Deambulação sem ajuda ou descanso por cerca de 500m</p> <p>4,5: Deambulação sem ajuda ou descanso por cerca de 300m</p> <p>5,0: Deambulação sem ajuda ou descanso por cerca de 200m</p> <p>5,5: Deambulação sem ajuda ou descanso por cerca de 100m</p> <p>6,0: Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100m, com ou sem repouso</p> <p>6,5: Necessidade de assistência bilateral constante para deambular cerca de 20m sem repouso</p> <p>7,0: Incapaz de deambular além de 5m, mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira de rodas; é capaz de andar de cadeira de rodas e de se transferir para a mesma sozinho</p> <p>7,5: Incapaz de deambular mais do que alguns passos; restrito à cadeira de rodas; poderá necessitar de ajuda para transferência</p> <p>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, por uso normalmente efetivo dos membros superiores</p> <p>8,5: Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso efetivo dos membros superiores; mantém algumas funções de autocuidado</p> <p>9,0: Paciente acamado e incapacitado; pode comunicar e alimentar-se</p> <p>9,5: Paciente acamado e totalmente incapacitado; incapaz de se comunicar ou de se alimentar</p> <p>10,0: Morte por EM</p>
Scores dos Sistemas funcionais (SF)
Funções piramidais
<p>0: Normais;</p> <p>1: Sinais anormais, mas sem incapacidade;</p> <p>2: Incapacidade mínima;</p> <p>3: Paraparesia ou hemiparesia leve ou moderada, ou monoparesia intensa;</p> <p>4: Paraparesia ou hemiparesia acentuada, tetraparesia moderada ou monoplegia;</p> <p>5: Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada;</p> <p>6: Tetraplegia.</p>
Funções cerebelares
<p>0: Normais;</p> <p>1: Apenas sinais, sem incapacidade;</p> <p>2: Ataxia leve;</p> <p>3: Ataxia moderada do tronco ou membros;</p> <p>4: Ataxia intensa de todos os membros;</p> <p>5: Incapacidade de efetuar movimentos coordenados devido à ataxia.</p>
Funções do tronco encefálico
<p>0: Normais;</p> <p>1: Apenas sinais;</p> <p>2: Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve;</p> <p>3: Nistagmo intenso, fraqueza acentuada dos músculos oculares extrínsecos ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos;</p> <p>4: Acentuada disartria ou outra incapacidade intensa;</p> <p>5: Incapacidade de deglutir ou falar.</p>

Função intestinal e vesical

- 0:** Normais;
- 1:** Hesitação, urgência ou retenção urinária leve;
- 2:** Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas **OU** incontinência urinária rara;
- 3:** Incontinência urinária frequente;
- 4:** Necessidade de cateterismo quase constante;
- 5:** Perda função vesical;
- 6:** Perda da função vesical e intestinal.

Funções sensoriais

- 0:** Normais;
- 1:** Diminuição apenas da sensibilidade vibratória (V) ou da escrita de números em 1 ou 2 membros;
- 2:** Leve redução da sensibilidade tátil (T) ou algica (A) ou proprioceptiva (P) e/ou redução moderada da V em 1 ou 2 membros **OU** redução apenas da sensibilidade V em 3 ou 4 membros;
- 3:** Redução moderada na sensibilidade T, A ou P e/ou perda praticamente total da sensibilidade V em 1 ou 2 membros **OU** ligeira redução do T ou da A e/ou diminuição moderada em todos os testes P em 3 ou 4 membros;
- 4:** Acentuada redução da sensibilidade T, A ou P, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros **OU** diminuição moderada da sensibilidade T, A e/ou redução da P acentuada em mais de 2 membros;
- 5:** Perda da sensibilidade em 1 ou 2 membros **OU** diminuição moderada da sensibilidade T ou A e/ou da P na maior parte do corpo distal à cabeça;
- 6:** Sensibilidade essencialmente perdida no corpo distal à cabeça.

Funções visuais

- 0:** Normal;
- 1:** Escotoma com acuidade visual (AV) melhor que 20/30;
- 2:** Pior olho com escotoma, AV máxima de 20/30 a 20/59;
- 3:** Pior olho com escotoma grande **OU** diminuição moderada dos campos, porém AV máxima entre 20/60 e 20/99;
- 4:** Pior olho com acentuada redução dos campos e AV máxima de 20/100 a 20/200 **OU** grau 3 + AV do melhor olho de 20/60 ou menos;
- 5:** Pior olho com AV máxima abaixo dos 20/200 **OU** grau 4 + AV máxima do melhor olho de 20/60 ou menos;
- 6:** Grau 5 + AV máxima do melhor olho de 20/60 ou menos.

Funções cerebrais (mentais)

- 0:** Normais;
- 1:** Apenas alteração do humor;
- 2:** Redução leve do raciocínio;
- 3:** Redução moderada do raciocínio;
- 4:** Redução acentuada do raciocínio;
- 5:** Síndrome cerebral crónica (grave ou incompetente).