



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**MARINA CHAVES NASCIMENTO**

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE ACOMPANHADOS POR  
UM CENTRO PRIVADO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR/BA**

**SALVADOR**

**2023**

**MARINA CHAVES NASCIMENTO**

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM  
ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE ACOMPANHADOS POR  
UM CENTRO PRIVADO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR/BA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial e obrigatório para graduação em Medicina.

Orientador: Dr. André Luiz Muniz Alves dos Santos

**SALVADOR**

**2023**

Aos meus pais, Autran e Priscilla, por serem minha base nessa vida e por todo esforço feito para me proporcionar a melhor educação.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Autran e Priscilla e aos meus irmãos, Pedro e Alice, por acreditarem em mim desde o início, por me apoiarem nas derrotas e comemorarem comigo as vitórias. Sem vocês, eu nada seria.

Ao meu namorado e futuro colega de profissão, Rodrigo, por me ensinar a medicina pelo ângulo mais humano e lindo que existe e estar comigo em todos os momentos.

Ao meu orientador, Dr. André Luiz Muniz, por ser minha grande inspiração na medicina, pela dedicação ao meu trabalho e pelos ensinamentos sobre essa área fantástica que é a neurologia.

À Professora Dra. Glícia Abreu, por me acompanhar durante os três anos de construção do projeto, por ser luz nos momentos mais complicados da dissertação e por me introduzir a este mundo brilhante da pesquisa.

Aos meus tios Jeritsa, Roberta, Renato e Marta e aos meus avos Ceíça e Oswaldo por participarem da minha educação desde os primeiros dias da minha vida.

À Dra. Tatiana Lessa e a Renata Lessa pelo acolhimento e carinho desde sempre.

Por fim, à minha família de alma e companheiros nessa caminhada, Helena, Ian, Amanda, João, Luisa e Matheus, por estarem ao meu lado em absolutamente todos os momentos da faculdade, por serem minha diversão nos momentos mais cansativos e meus apoios nos momentos mais difíceis, mas também pela felicidade genuína que sinto neles ao compartilhar minhas vitórias. Ainda faremos muito pela medicina juntos.

## RESUMO

**Introdução:** A Esclerose Múltipla (EM) é a doença autoimune, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central (SNC), mais comum em adultos jovens. Sua fisiopatologia ainda não foi totalmente descrita, mas acredita-se que a junção de fatores genéticos e ambientais culminem no desenvolvimento da doença. Esta pode ser dividida em quatro fenótipos: Síndrome Clinicamente Isolada, Remitente Recorrente, Secundariamente Progressiva e Primariamente Progressiva. Os portadores da EM devem ser avaliados frequentemente e suas manifestações clínicas podem ser classificadas de acordo com a escala EDSS. O tratamento desta patologia se divide em abortamento dos surtos e Terapias Modificadoras da Doença (TMD).

**Objetivo:** Traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla que se enquadrem no fenótipo Recorrente-Remitente em um centro privado de referência em Esclerose Múltipla.

**Metodologia:** Estudo do tipo observacional transversal de 146 pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla (McDonald 2017) Remitente Recorrente (Lublin 2014) acompanhados pela Clínica Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO) de Salvador, Bahia no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021, através de uma base de dados.

**Resultados:** Foi possível verificar que 74% dos participantes do estudo são do sexo feminino e que a média de idade no diagnóstico foi de  $33,2 \pm 11,2$  anos. A média atual de idade dos pacientes é de  $42,6 \pm 12,98$  anos e a mediana do tempo de convívio com a doença foi de 9 anos. Além disso, a classe de DMD mais utilizada foi Anticorpo Monoclonal (50%) e o medicamento mais utilizado foi o Natalizumabe (29,5%). A terapia mais trocada foram os Imunomoduladores (50% dos pacientes já fizeram uso e trocaram). A mediana do EDSS foi de 1, não apresentou diferença entre os sexos e demonstrou aumentar com o aumento da idade. Os pacientes em uso de Anticorpo Monoclonal apresentam maior EDSS.

**Conclusão:** Foi possível traçar o perfil epidemiológico desses pacientes, além de características das drogas utilizadas e progressão da doença.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla. Remitente Recorrente. Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Sclerosis (MS) is the most common chronic, demyelinating, autoimmune disease of the central nervous system (CNS) in young adults. Its pathophysiology has not yet been fully described, but it is agreed that the combination of genetic and environmental factors culminate in the development of the disease. It can be separated into four phenotypes: Clinically Isolated Syndrome, Relapsing-Remitting, Secondary Progressive and Primary Progressive. MS patients should be frequently evaluated and their clinical manifestations can be classified according to the EDSS scale. The treatment of this pathology is separated into abortion of outbreaks and Disease Modifying Therapies (DMT). **Objective:** Outline the clinical, epidemiological and therapeutic profile of patients diagnosed with Multiple Sclerosis who fit the Relapsing-Remitting phenotype in a private reference center in Multiple Sclerosis. **Methods:** This is a cross-sectional observational study of 146 patients diagnosed with Relapsing Remitting (Lublin 2014) Multiple Sclerosis (McDonald 2017) followed up at the *Clínica Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO)* in Salvador, Bahia, from January 2015 to December 2021, through from a database. **Results:** It was possible to verify that 74% of the study participants are female and that the mean age at diagnosis was  $33.2 \pm 11.2$  years. The current average age of patients is  $42.6 \pm 12.98$  years and the median time of living with the disease was 9 years. In addition, the most used DMD class was Monoclonal Antibody (50%) and the most used drug was Natalizumab (29.5%). The most frequently changed therapy was the Immunomodulator (50% of the patients had already used it and switched it). The median of the EDSS was 1, showed no difference between the gender and was shown to increase with increasing age. Patients using Monoclonal Antibody have higher EDSS. **Conclusion:** It was possible to obtain the epidemiological profile of these patients, the characteristics of the drugs used and the progression of the disease.

**Keywords:** Multiple Sclerosis. Relapsing-Remitting. Epidemiology.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DMD – Droga Modificadora da Doença

EDSS - Expanded Disability Status Scale (Escala Expandida do Estado de Incapacidade)

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva

EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMSP – Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

IFN - Interferon

LCR – Líquido cefalorraquidiano

PP – Primariamente Progressiva

RM – Ressonância Magnética

RR – Remitente Recorrente

SCI – Síndrome Clinicamente Isolada

SNC – Sistema Nervoso Central

SP – Secundariamente Progressiva

SUS – Sistema Único de Saúde

TMD – Terapia Modificadora da Doença

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>11</b>
2.1	Geral	11
2.2	Específicos	11
<b>3</b>	<b>RACIONAL TEÓRICO</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>16</b>
4.1	Desenho do estudo	16
4.2	Local e período do estudo	16
4.3	População	16
4.4	Crterios de elegibilidade	16
4.5	Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados	16
4.6	CAAE	17
4.7	Tipos de variáveis em saúde	17
4.7.1	Quantitativas Contínuas	17
4.7.2	Qualitativas Ordinais	17
4.7.3	Qualitativas Nominais	17
4.8	Análise Estatística	18
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>29</b>



## 1 INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central são patologias nas quais ocorre a inflamação da bainha de mielina que reveste parte dos nervos, levando a deterioração desta, processo chamado de desmielinização<sup>1</sup>. Atualmente, uma das doenças desmielinizantes mais conhecida pela sociedade científica é a Esclerose Múltipla<sup>2</sup>. Esta, por sua vez, é caracterizada por ser uma doença autoimune, crônica e ainda sem cura descoberta. Para os pacientes portadores desta condição, há opções de tratamentos que amenizam os sintomas e prolongam a sobrevida com maior qualidade de vida. No presente, esses tratamentos existentes diferem em mecanismos de ação, eficácia, custo, tolerabilidade e adesão.

A Esclerose Múltipla (EM) apresenta divisão em fenótipos que, com base na classificação Lublin 2014, podem ser nomeados de Recorrente-Remitente (RR), Secundariamente Progressiva (SP), Primariamente Progressiva (PP) e Síndrome Clinicamente Isolada (SCI)<sup>1</sup>. Cada fenótipo apresenta suas particularidades quanto a frequência de surtos, intensidade de sintomas, tratamento indicado, tempo estimado de sobrevida, entre outras grandes e importantes diferenças que devem ser analisadas durante o acompanhamento do paciente. Ademais, não há um conhecimento 100% concreto sobre a etiologia da Esclerose Múltipla, ainda que existam suposições quase que universais, por exemplo sobre a possível interferência de fatores ambientais na causa desta patologia.<sup>3</sup> Desta maneira, percebe-se a importância de traçar o perfil epidemiológico destes pacientes, uma vez que assim poderá ser analisada com maior confiabilidade as possíveis causas tanto ambientais quanto genéticas.

Em alguns lugares do mundo já existem perfis epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes com Esclerose Múltipla traçados. Porém, no Brasil os estudos ainda não conseguem definir o perfil de uma população inteira, por conta da escassez de trabalhos epidemiológicos por estados e regiões. Desta maneira, propondo-se a agregar o conhecimento desta lacuna clínica, epidemiológica e terapêutica, este

trabalho irá coletar dados de pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla, acompanhados pela Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO). Acreditamos que, com esses dados, poderemos implementar tratamentos e acompanhamentos mais específicos aos portadores de cada fenótipo da Esclerose Múltipla, melhorando, conseqüentemente, o entendimento da fisiopatologia da doença.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla que se enquadrem no fenótipo Recorrente-Remitente em um centro privado de referência em Esclerose Múltipla.

### **2.2 Específicos**

- Caracterizar a população com diagnóstico da forma Remitente-Recorrente de EM;
- Avaliar o índice de incapacidade funcional utilizando a Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS);
- Analisar o perfil de tratamento das formas Remitente-Recorrente dos pacientes acompanhados no serviço.

### 3 RACIONAL TEÓRICO

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença autoimune, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central (SNC), mais comum em adultos jovens. Trata-se de uma condição complexa e heterogênea devido ao envolvimento de diversos processos fisiopatológicos que incluem inflamação, desmielinização, lesão axonal e mecanismos de reparo<sup>4</sup>. Inicialmente, a inflamação é transitória e a remielinização ocorre, mas não é durável. Portanto, o curso inicial da doença é caracterizado por episódios de disfunção neurológica que geralmente se recuperam. No entanto, com o tempo, as alterações patológicas tornam-se dominadas pela ativação microglial generalizada associada à neurodegeneração extensa e crônica, cujo correlato clínico é o acúmulo progressivo de incapacidade<sup>3</sup>. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas benignas até formas de evolução extremamente agressivas.<sup>4</sup>

Essa doença desmielinizante pode ser dividida em quatro principais formas de evolução clínica: a Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP), a Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP), e a Síndrome Clinicamente Isolada (SCI).<sup>4</sup>

A EMRR é a forma mais comum e cerca de 80–90% de todos os pacientes com EM se enquadrarão nesta categoria, em algum ponto do curso da doença. Comumente, os pacientes podem sentir parestesias, fraqueza, perda de visão, comprometimento da marcha, incoordenação e disfunção da bexiga. Entre os ataques, os pacientes tendem a ficar estáveis, mas costumam apresentar fadiga e sensibilidade ao calor.<sup>5</sup>

As formas Primariamente Progressiva e Secundariamente Progressiva são menos comuns em comparação com a Remitente-Recorrente. Na EMPP, há progressão desde o início da doença, com velocidade variável, podendo ocorrer discretas melhoras, o que faz com que seu diagnóstico dependa de uma progressão de 12 meses a partir do início dos sintomas. Já a EMSP, inicialmente se apresenta como

EMRR, ocorrendo, então, progressão da doença, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações. Nesta, a progressão dos déficits é contínua e seu diagnóstico só pode ser estabelecido após confirmação de 6 meses de progressão dos sintomas.<sup>4</sup>

Atualmente, os critérios de McDonald, revisados em 2017, são os mais utilizados para diagnosticar a Esclerose Múltipla, por meio de evidências clínicas e radiológicas.<sup>6</sup> A revisão trouxe as seguintes alterações para os critérios de 2010: em pacientes com uma síndrome clinicamente isolada típica e demonstração clínica ou por ressonância magnética de disseminação no espaço, a presença de bandas oligoclonais específicas do LCR permite o diagnóstico; lesões sintomáticas podem ser usadas para demonstrar disseminação no espaço ou no tempo em pacientes com síndrome supratentorial, infratentorial ou medula espinhal; e as lesões corticais podem ser usadas para demonstrar a disseminação no espaço <sup>6</sup>.

Já para a avaliação da incapacidade na EMRR, existem algumas escalas atualmente, sendo a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) a mais utilizada <sup>7</sup>. Essa escala, proposta por Kurtzke, é usada para descrever a progressão da doença e para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas em ensaios clínicos, sendo composta por um sistema de classificação ordinal variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte por EM), sendo que após o EDSS 1, a escala cresce em intervalos de 0,5. Esta é baseada em oito sistemas funcionais: (visual, piramidal, sensorial, cerebelar, esfinteriano, cerebral, tronco encefálico) e na capacidade de locomoção. Dessa forma, quanto maior o número de surtos, maior será a chance do acúmulo de incapacidades com aumento do EDSS.<sup>8</sup>

Uma vez diagnosticada, existem duas modalidades de tratamento para a Esclerose Múltipla: O tratamento dos surtos e sintomas e o tratamento modificador da doença. Os algoritmos de tratamento de muitos países têm sido guiados por conceitos que se revelaram muito importantes: 1) tratamento precoce e eficaz; 2) a existência de uma janela de oportunidade terapêutica; 3) otimização precoce do tratamento durante a

janela terapêutica; 4) a existência de diferentes fenótipos clínicos e radiológicos; e 5) decisões de tratamento baseadas em diferentes níveis de atividade inflamatória e/ou fenótipos clínicos específicos, sempre que possível, sempre favorecendo a melhor relação eficácia/risco.<sup>9</sup>

Um surto é um período de síndromes neurológicas agudas que duram, pelo menos, 24h e não podem ser atribuídas a outras causas, como infecções ou mudanças na temperatura central. Para esse período, usamos o tratamento dos surtos e sintomas que consiste em uma base de corticosteroides – pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa em alta dose é considerada o padrão de atendimento. Regimes de dosagem de 500-1000 mg/dia por 3-5 dias são mais comumente usados e podem ser repetidos por até 10 dias para surtos graves que não melhoram completamente após 5 dias<sup>10</sup>.

Por outro lado, na EMRR, os objetivos do Tratamento Modificador da Doença (TMD) são reduzir o número de recidivas clínicas e formação de novas lesões e prevenir o acúmulo e progressão da deficiência<sup>10</sup>. Dentre as principais Drogas Modificadoras da Doença (DMD), destacam-se as Terapias de Plataforma com os Imunomoduladores (Betainterferon 1A e 1B, Acetato de Glatirâmer), as Terapias Orais (Fumarato Dimetila, Fingolimode, Teriflunomida, Cladribina), os Anticorpos Monoclonais (Natalizumabe, Ocrelizumabe, Alemtuzumabe) e os tratamentos adjuvantes (Fampridina, Vitamina D, Amantadina).<sup>8</sup>

No Sistema Único de Saúde ainda é disponibilizado para os pacientes portadores de EMRR o tratamento de plataforma escalonada inicial com imunomoduladores, enquanto a saúde suplementar o tratamento segue uma abordagem inicial com drogas de alta eficácia, de acordo com os novos protocolos clínicos, inclusive o da Academia Brasileira de Neurologia<sup>9</sup>. O tratamento inicial com Fingolimode, Alemtuzumabe ou Natalizumabe em comparação com o tratamento inicial com Acetato de Glatirâmer ou IFN- $\beta$ , e/ou o escalonamento para um DMD de alta eficácia nos primeiros 5 anos da doença, foi associado a um menor risco de conversão para EMSP<sup>10</sup>.

Acredita-se que em indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição a fatores ambientais influencia o surgimento da doença. Apesar do fato de os fatores ambientais terem uma contribuição proporcionalmente maior do que os fatores genéticos para a heterogeneidade imunológica em geral, comparativamente menos progresso foi feito na elucidação dos determinantes ambientais da EM, talvez refletindo a dificuldade de interpretar com precisão a complexa epidemiologia<sup>11</sup>. Porém, acredita-se que infecções virais<sup>12</sup>, latitude geográfica e local de nascimento<sup>13,14</sup>, exposição à luz solar e níveis de vitamina D<sup>15</sup>, exposição a fatores estressores, trauma, gestação, obesidade (principalmente na adolescência) e tabagismo<sup>4</sup> são fatores ambientais que parecem desempenhar um papel importante na determinação do risco de EM.

Como dito anteriormente, a incidência e a prevalência da EM varia geograficamente. As áreas de maior frequência incluem toda a Europa, sul do Canadá, norte dos Estados Unidos, Nova Zelândia e sudeste da Austrália<sup>14</sup>. Entretanto, ainda não existem dados estatísticos nacionais no Brasil, apenas poucos dados epidemiológicos regionais - onde essa prevalência é maior no sul do país. Além disso, os estudos não analisam pacientes com EM em centros privados<sup>4,16</sup>.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo do tipo observacional, transversal.

### **4.2 Local e período do estudo**

O estudo ocorreu em clínica particular de referência no tratamento e acompanhamento de pacientes portadores de Esclerose Múltipla na Bahia – Clínica Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO), com coleta de dados de prontuários e análise realizados no período de setembro a dezembro de 2021.

### **4.3 População**

Pacientes portadores da EM diagnosticados a partir dos critérios McDonald 2017, atendidos na Clínica Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO), localizada em Salvador-BA, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021.

### **4.4 Critérios de elegibilidade**

Pacientes que se encaixem nos critérios McDonald 2017 para diagnóstico de EM.

### **4.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados**

Os dados foram coletados a partir da base de dados de pacientes acompanhados dentro de uma linha de cuidados específica, acompanhados na Clínica AMO e um banco de dados foi criado numa planilha na plataforma Excel®. Utilizamos um formulário estruturado para a coleta de dados que consistia nas seguintes perguntas:

- 1) Número do prontuário seguido das iniciais do nome; sexo; idade atual; forma clínica da EM; preenche critérios McDonald 2017; tempo desde o diagnóstico;



terapias prévias; terapia atual; tempo desde o início do tratamento atual; EDSS<sup>17</sup>.

A escala EDSS <sup>17</sup>, proposta por Kurtzke, é usada para descrever a progressão da doença e para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas em ensaios clínicos, sendo composta por um sistema de classificação ordinal variando de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte por EM). Após o EDSS 1, a escala cresce em intervalos de 0,5. A escala EDSS é baseada em oito sistemas funcionais: (visual, piramidal, sensorial, cerebelar, esfinteriano, cerebral, tronco encefálico) e na capacidade de locomoção. Dessa forma, quanto maior o número de surtos, maior será a chance do acúmulo de incapacidades com aumento do EDSS.<sup>8</sup>

#### **4.6 CAAE**

58070222.9.0000.5027

#### **4.7 Tipos de variáveis em saúde**

##### **4.7.1 Quantitativas Contínuas**

Tempo de tratamento atual para Esclerose Múltipla; tempo de doença; idade atual.

##### **4.7.2 Qualitativas Ordinais**

EDSS.<sup>17</sup>

##### **4.7.3 Qualitativas Nominais**

Gênero (dicotômica); terapias prévias (politômica); terapia atual (politômica); fenótipo da EM (politômica).

#### 4.8 Análise Estatística

As variáveis categóricas (terapia atual, terapias prévias e sexo) foram descritas através de números absolutos e frequência simples; as variáveis contínuas com distribuição normal (idade no diagnóstico e idade atual) foram descritas por médias e desvios padrões, enquanto para variáveis sem distribuição normal (tempo de doença e EDSS) foram calculadas as medianas e intervalos interquartílicos (IIQ).

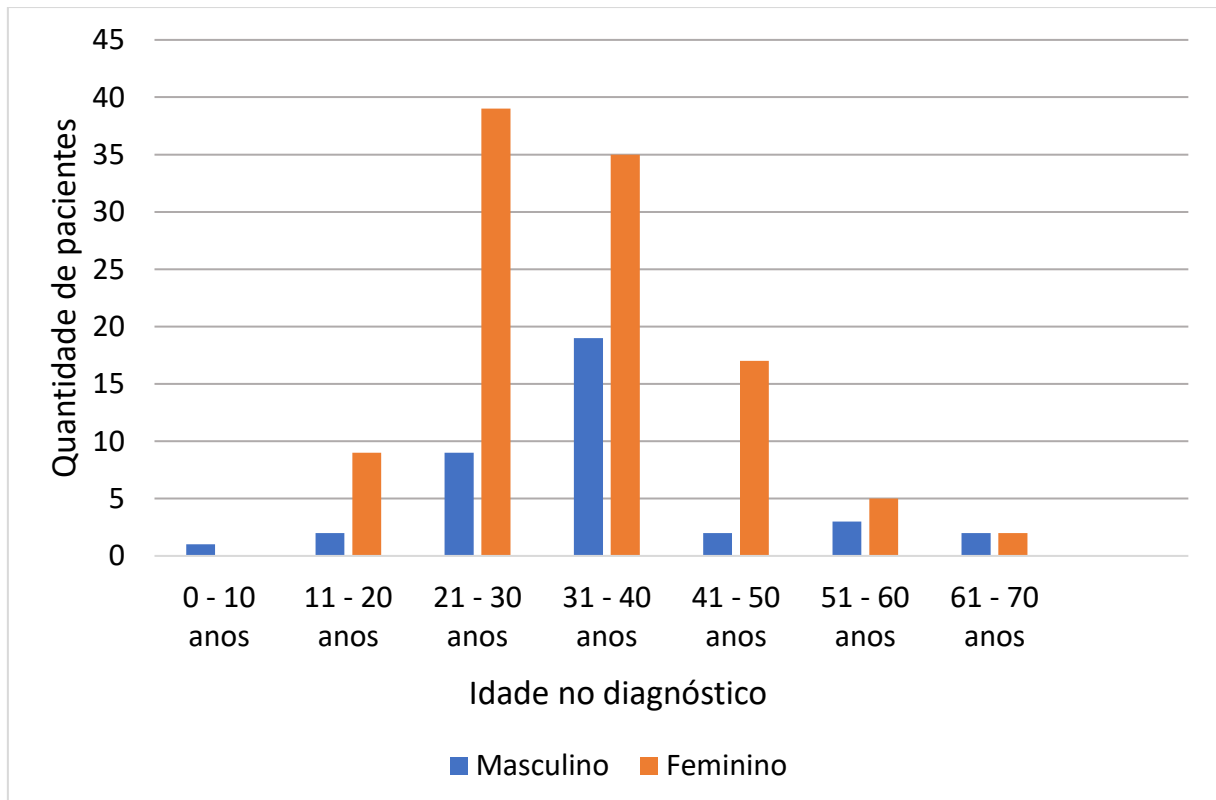
Para análise das variáveis numéricas foi utilizada a correlação de Spearman. O teste U de Mann-Whitney de amostras independentes foi utilizado para comparação do EDSS com sexo (variável numérica com variável categórica) e da idade no diagnóstico com sexo (variável numérica com variável categórica). Para a análise da comparação entre EDSS e terapia atual (variável numérica com variável numérica) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes. Foi definido que utilizaremos como diferença estatisticamente significativa um  $p < 0,05$ .

A análise estatística foi realizada por meio do software estatístico IBM SPSS *Statistics*®, versão 14.

## 5 RESULTADOS

Um total de 146 prontuários de pacientes com EMRR foram analisados e incluídos no estudo, sendo 108 (74%) do sexo feminino. A análise revelou ainda que a idade no diagnóstico variou de 09 a 67 anos, com média de  $33,2 \pm 11,2$  anos, sendo a média de idade de início dos sintomas no sexo feminino de  $32,91 \pm 10,88$  anos e de  $34,13 \pm 12,01$  anos no sexo masculino. A média da idade atual dos pacientes é de  $42,6 \pm 12,98$  anos. Oito pacientes (5,48%) foram diagnosticados com EM antes de completarem 18 anos e a maioria (68,49%) foi diagnosticado na terceira ou quarta década de vida (Gráfico 1). A mediana de tempo de convívio com a doença foi de 9 anos (IIQ 4,8 – 13). O gráfico abaixo representa a quantidade de pacientes em cada faixa de idade que possuíam no momento do diagnóstico de EM, além da comparação dessas informações entre os sexos, podendo visualizar o que foi descrito no texto desde parágrafo.

**Gráfico 1** – Quantidade de pacientes com EMRR x Idade no diagnóstico



Quanto a DMD em uso atual pelos pacientes, a classe predominante é a de anticorpos monoclonais, com 73 (50%) pacientes. Em seguida, a terapia oral, a terapia com imunomoduladores e terapias adjuvantes, com 26 (17,8%) pacientes; 24 (16,4%) pacientes e 3 (2,1%) pacientes em uso, respectivamente. Vinte pacientes estão sem uso de qualquer DMD, neste momento.

Dentre os anticorpos monoclonais, o mais utilizado é o Natalizumabe. Dentre as terapias orais e imunomoduladores, os medicamentos mais utilizados são Fingolimode e Acetato de Glatirâmer, respectivamente. Por sua vez, a vitamina D é a única terapia adjuvante utilizada. (Tabela 1)

**Tabela 1** – Terapias Modificadoras da Doença utilizadas atualmente pelos pacientes

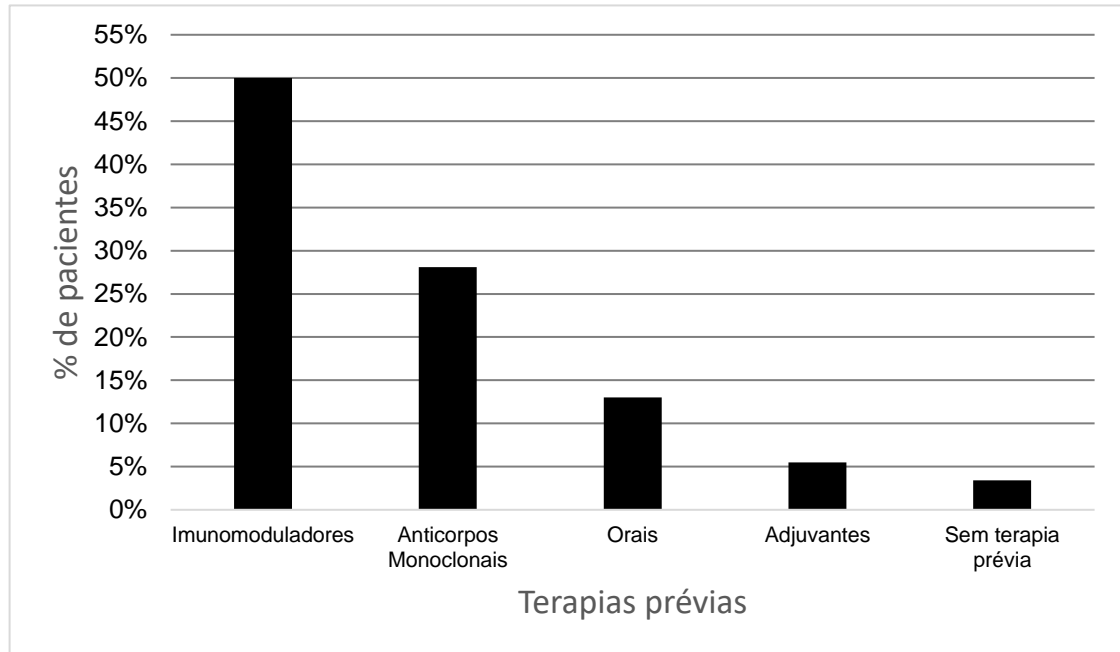
<b>Terapia Modificadora da Doença</b>	<b>n (%)</b>
Natalizumabe	43 (29,5)
Ocrelizumabe	29 (19,9)
Rituximabe	1 (0,7)
Fingolimode	13 (8,9)
Fumarato dimetila	10 (6,8)
Teriflunomida	3 (2,1)
Acetato de Glatirâmer	12 (8,2)
Betainterferon 1a	8 (5,5)
Betainterferon 1b	4 (2,7)
Vitamina D	3 (2,1)
Sem uso	20 (13,6)
Total	146 (100)

*Fonte: Elaborado pelo autor, 2022*

Dos 146 pacientes avaliados, 73 (50%) fizeram uso de imunomoduladores antes da sua terapia atual, 41 (28,1%) fizeram uso de anticorpos monoclonais, 19 (13%)

fizeram uso de terapias orais e 8 (5,5%) fizeram uso de terapias adjuvantes. Cinco pacientes nunca fizeram uso de terapia prévia. (Gráfico 2)

**Gráfico 2** – Terapias Modificadoras da Doença utilizadas previamente pelos pacientes



*Fonte: Elaborado pelo autor, 2022*

O EDSS<sup>17</sup> apresentou mediana de 1 (IIQ 0–2) e média de  $1,29 \pm 1,40$ . Na avaliação desse escore em relação ao sexo, não houve diferença entre os grupos [EDSS fem 1 (IIQ 0-2) X EDSS masc 1 (IIQ 0-2), p valor = 0,831]. Foi possível analisar que 136 (93,1%) pacientes possuíam um EDSS < 3,5; 6 (4,1%) EDSS entre 3,5 e 5,5 e 4 (2,7%) EDSS  $\geq 6$ . Além disso, em relação a DMD usada atualmente, pacientes em uso de Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida e Vitamina D apresentam menor mediana, conforme se observa na Tabela 2.

**Tabela 2** – Associação entre escore EDSS e DMD atual

<b>DMD</b>	<b>n (%)</b>	<b>EDSS (mediana – IIQ)</b>	<b>P valor *</b>
Várias terapias			0,026
Natalizumabe	43 (29,4)	1 (0 – 2)	
Ocrelizumabe	29 (19,9)	2 (1 – 3)	
Rituximabe	1 (0,7)	3 (3 – 3)	
Fingolimode	13 (8,9)	1 (0 – 2)	
Fumarato dimetila	10 (6,8)	1,25 (0 – 2)	
Teriflunomida	3(2,1)	0 (0)	
Acetato de Glatirâmer	12 (8,2)	0 (0 – 1)	
Betainterferon 1a	8 (5,5)	1 (0 – 1)	
Betainterferon 1b	4 (2,7)	0,5 (0 – 1,75)	
Vitamina D	3 (2,1)	0 (0)	
Sem uso	20 (13,7)	0,5 (0 – 3,75)	
Total	146 (100)	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

\*Teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes; EDSS= Escala Expandida do Estado de Incapacidade; n= número; IIQ= intervalo interquartil.

A tabela 3 demonstra a relação entre as classes de DMDs atualmente utilizadas e o escore EDSS, sendo observado medianas mais elevadas com o uso de anticorpos monoclonais e terapias orais. (Tabela 3)

**Tabela 3** – Relação entre o escore EDSS e classe de DMDs atualmente utilizada

<b>Classe de DMDs</b>	<b>n (%)</b>	<b>EDSS (mediana – IIQ)</b>	<b>P valor *</b>
Anticorpos Monoclonais	73 (50)	1 (1 – 2)	0,023
Terapias orais	26 (17,8)	1 (0 – 2)	
Imunomoduladores	24 (16,4)	0 (0 – 1)	
Terapias adjuvantes	3 (2,1)	0 (0)	

**Tabela 3** – Relação entre o escore EDSS e classe de DMDs atualmente utilizada  
(continuação)

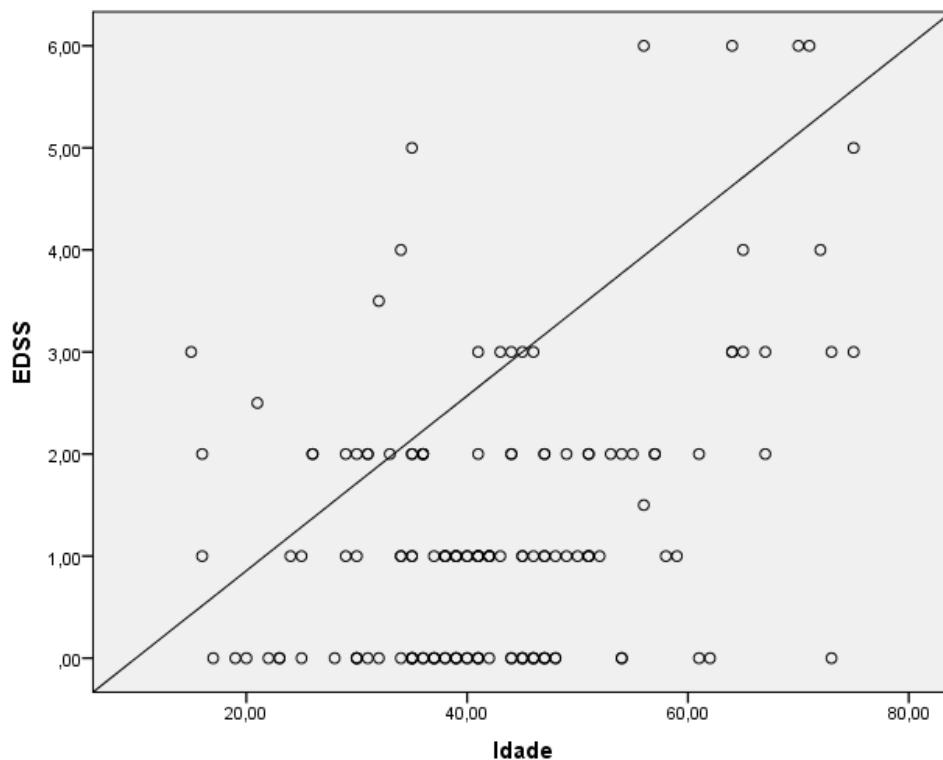
	n (%)	EDSS (mediana – IIQ)	P valor *
Sem uso	20 (13,7)	0,5 (0 – 3,75)	
Total	146 (100)	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

\*Teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes; EDSS= Escala Expandida do Estado de Incapacidade; n= número; IIQ= intervalo interquartil.

Na avaliação entre o escore EDSS e a idade atual dos pacientes, foi observada uma correlação positiva e fraca ( $r_2= 0,272$ ). (Gráfico 3)

**Gráfico 3** – Correlação não paramétrica (EDSS com Idade atual)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022

\* Correlação de Spearman; EDSS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade; P valor = 0,01

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo adicionou ao conhecimento sobre o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes portadores de Esclerose Múltipla Recorrente Remitente que, atualmente, é limitado dentro do território brasileiro. Desta maneira, no presente trabalho foi possível observar a população mais acometida pela EMRR em uma clínica privada (mulheres na terceira década de vida), as drogas mais utilizadas nesta mesma clínica (Anticorpos Monoclonais) e o perfil de avanço da doença (progressiva, quanto maior idade, maior pontuação no EDSS). Assim, foi possível perceber que por se tratar de uma clínica privada, o acesso ao tratamento com drogas de alta eficácia pode ter influenciado nos escores mais baixos de EDSS neste trabalho.

Interpretando os resultados encontrados foi possível perceber que a maioria dos pacientes acompanhados no centro são do sexo feminino (razão feminino: masculino = 2,8:1), o que concorda com a grande maioria dos estudos sobre perfil da população portadora de EMRR no Brasil, sendo o estudo do Paraná<sup>18</sup> a menor diferença (1,8:1) e o estudo de Pernambuco<sup>16</sup> a maior diferença (4,1:1). Da mesma forma, a média de idade do primeiro surto ( $33,2 \pm 11,2$ ) está em consonância com outros estudos, não existindo diferença importante entre esse dado entre os sexos.<sup>2,8,16,19-24</sup>

A idade média atual entre os pacientes analisados foi de  $42,6 \pm 12,98$  anos e a mediana de tempo de convivência com o diagnóstico da doença foi de 9 anos, sem óbitos entre os pacientes analisados entre 2015 e 2021, dado que converge com os estudos em São Paulo<sup>20</sup> e na Paraíba<sup>25</sup>, porém maior do que nos estudos em Minas Gerais<sup>24</sup> e no Mato Grosso<sup>22</sup>, o que provavelmente pode ser explicado pelas amostras significativamente menores e por considerarem também as formas progressivas da EM nesses dois últimos estudos.

Sobre as DMDs, a grande maioria dos pacientes no presente estudo faz uso de Anticorpos Monoclonais (50%), mais especificamente o Natalizumabe (29,5%), o que é incomum de encontrar na literatura atual, apesar desta classe ser disponibilizada



através do Sistema Único de Saúde (SUS) apenas como terapia de primeira linha mais recentemente. A maior parte dos artigos sobre perfil da população portadora de EM refere-se à utilização de Imunomoduladores e Terapias Orais. Acreditamos que essa discordância se deva ao fato de que o estudo foi realizado em clínica privada, no perfil da saúde suplementar e, possivelmente, devido ao acesso mais fácil às medicações de alta eficácia, o centro analisado prescrevia geralmente essas drogas.

Ainda sobre as DMDs, 73 pacientes fizeram uso de terapia prévia com Imunomodulares e, posteriormente, utilizaram novos tratamentos, resultando na terapia mais substituída entre as DMDs, o que poderia significar uma resposta pouco efetiva e a busca por outras drogas de melhor eficácia. Dos 41 pacientes que pararam o tratamento com Anticorpos Monoclonais, grande parte se deveu a positividade do vírus JC, o que se mostra como contraindicação para a continuação do tratamento com o Natalizumabe. Já na rede SUS, outros Anticorpos Monoclonais não estão disponíveis.

Os valores do EDSS encontrados nesse estudo foram menores do que os observados no restante da literatura brasileira. O estudo no Mato Grosso<sup>22</sup> foi o mais distante (média de EDSS 3,9), seguido pelo da Paraíba<sup>25</sup> (média de EDSS 3,5), o de São Paulo<sup>2</sup> (média de EDSS 3,2), o da Bahia<sup>21</sup> (média de EDSS 3,21) e o de Minas Gerais<sup>24</sup> (média de EDSS 2,4). Acreditamos que esse resultado se dê por conta da diferença de DMD usada nos estudos acima citados, em que a grande maioria fazia uso de Terapias orais ou Imunomodulares, isto é, quanto mais eficaz a DMD, maior efeito estagnante sob a incapacidade.

Continuando sobre o EDSS, pacientes em tratamento com Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida e Vitamina D pontuaram menos na escala citada, em comparação aos outros medicamentos. Esse fato se dá, provavelmente, porque pacientes com maiores pontuações no EDSS fazem uso de DMDs mais potentes e mais precocemente, enquanto pacientes com menores pontuações permanecem sem medicações ou com medicações de menor potência. Em ensaios clínicos comparativos entre medicações

da classe Anticorpos Monoclonais com placebos ou Imunomoduladores, foi possível concluir que quando se tratava de diminuição no número de recidivas e estabilização no EDSS os Anticorpos Monoclonais eram mais eficientes.<sup>26-29</sup>

A comparação do EDSS com a idade resultou em uma correlação positiva e fraca, o que pode significar que a pontuação na escala aumenta com o aumento da idade, mas não de forma tão abrupta e que o tratamento precoce com drogas de alta eficácia podem ter influência nessa relação.

Os resultados e comparações feitas neste estudo não definem o perfil de toda a população baiana, muito menos de toda a população brasileira. A diferença em cada resultado encontrado, em cada estado do Brasil, provavelmente se deve a heterogeneidade do nosso povo, mas também à variação do modo como cada paciente é tratado pelo serviço e trata a sua própria doença. Desta maneira, percebe-se a importância de cada estudo, de cada cidade do nosso país, para que, comparando todos, um dia possamos criar um perfil fiel dos portadores de Esclerose Múltipla no Brasil.

Esse é um estudo restrito ao fenótipo Remitente Recorrente da Esclerose Múltipla, o que deve ser levado em consideração, uma vez que os dados sobre as formas progressivas não estão aqui considerados. Além disso, é uma análise realizada em clínica privada do sistema de saúde suplementar, que é o conjunto de ações e serviços desenvolvidos por operadora de planos e seguros privados de assistência média à saúde e que não têm vínculo com o SUS, o que difere de grande parte dos estudos presentes em literatura, que analisam as instituições públicas, por isso alguns resultados podem diferir da maioria dos artigos, levando em consideração o tratamento, o seguimento e o acompanhamento disponibilizado pelo SUS. Apesar das limitações, este estudo se mostra importante por adicionar maior conhecimento sobre os demais perfis de EM existentes, informação que ainda se mostra escassa. Ademais, foi possível observar o perfil de doentes com EM em clínica privada, assim como o manejo neste centro de saúde, demonstrando, desse modo, que o uso mais

frequente e precoce de terapias de alta eficácia pode ter sido o responsável pelos escores de EDSS mais baixos e conseqüentemente um menor acúmulo de incapacidades funcionais.

## **7 CONCLUSÃO**

Este trabalho encontrou como perfil de maior incidência da EMRR em uma clínica privada mulheres na terceira década de vida, além de analisar a DMD mais prescrita que foi Anticorpo Monoclonal e o perfil progressivo da doença, que aumenta a incapacidade com o aumento da idade.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Nascimento L, Kuriyama S, Fidalgo-neto A. Esclerose Múltipla: Dimensionando os impactos no ambiente ocupacional brasileiro. 2019;101.
2. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. ESCLEROSE MÚLTIPLA ESTUDO DESCRITIVO DE SUAS FORMAS CLÍNICAS EM 302 CASOS. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58:460–6.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet. 2008;372(9648):1502–17.
4. Maciel DRK, Haussen SR, dos Santos ALMA, da Silva DJ, Corrêa EC, Parolin MKF, et al. Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clínicas, tratamento de fase aguda. In: Editora Omnifarma Ltda., editor. Recomendações Esclerose Múltipla. 1st ed. São Paulo; 2012. p. 13–29.
5. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. 1st ed. Vol. 122, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 269–290 p.
6. 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. 2018;17(2):162–73.
7. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014;14(1):1–10.
8. Dantas IH. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico das formas Progressivas de Esclerose Múltipla do Centro de Referência de Doenças Desmielinizantes do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza; 2021.
9. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(8):539–54.

10. Hughes SE, Macaron G. Fast Facts: Multiple Sclerosis. 5 edição. Abingdon: S. Karger Publishers Ltd; 2021.
11. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–58.
12. Hernán M, Zhang S, Lipworth L, Olek M, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology*. 2001;12(3):301–6.
13. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van Der Mei IAF, Taylor B V. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1193–200.
14. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269–85.
15. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504–13.
16. Ferreira MLB, Machado MÍM, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde Jr L, Santos S, et al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):1027–32.
17. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). 1983.
18. Arruda WO, Scola RH, Teive HAG, Werneck LC. Multiple sclerosis: Report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2 A):165–70.
19. de Oliveira EML, Annes M, Oliveira ASB, Gabbai AA. ESTUDO CLÍNICO DE 50 PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA UNIFESP-EPM. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57.
20. Fragoso YD, Fiore APP. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo - Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63(3b):741–4.

21. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3 B):727–30.
22. Kuntz A, Kuntz Grzesiuk A. Características Clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de Esclerose Múltipla Acompanhados em Cuiabá-Mato Grosso. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64 (3-A):635-638.
23. Claret dos Santos E, Fernanda Rezende Dias N. ESCLEROSE MÚLTIPLA Estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Vol. 65, *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3-B):885-888
24. Beatriz S, Ribeiro F, Fonseca Maia D, Ribeiro JB, Antônio F, Cardoso G, et al. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. Vol. 69, *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(2-A):184-187
25. de Negreiros AALV, de Sousa-Munõz RL, de Oliveira BES, da Nóbrega PV, Monteiro LLD. Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Sep 1;73(9):741–5.
26. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2017 Jan 19;376(3):221–34.
27. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2012 Nov;380(9856):1829–39.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2006 Mar 2;354(9):899–910.