

Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com esclerose múltipla e espectro da neuromielite óptica em centros de referência de Belo Horizonte

Epidemiological, clinical and therapeutic profile of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum in reference centers of Belo Horizonte

BÁRBARA ISABELA BARBOSA RODRIGUES¹ , VICTÓRIA APARECIDA LIMONGI HORTA SANTOS¹ , RODRIGO GONÇALVES KLEINPAUL VIEIRA³, JULIANA SANTIAGO-AMARAL^{2,3} 

¹ACADÊMICAS DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG-BRASIL.

²DOCENTE DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG-BRASIL.

³MÉDICO PRECEPTOR DO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO INSTITUTO DA PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG-BRASIL.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA: JULIANA MACHADO SANTIAGO DOS SANTOS AMARAL – RUA DA BAHIA Nº 2696, SALA 1504. BAIRRO: LOURDES – CEP: 30160 – 012 – BELO HORIZONTE, MG-BRASIL. EMAIL: JULIMSS@GMAIL.COM.

RESUMO

Introdução: Esclerose Múltipla (EM) e Espectro da Neuromielite Óptica (ENMO) são doenças autoimunes e inflamatórias do Sistema Nervoso Central. A EM é mais prevalente que a ENMO, e em ambas se sugere que haja fatores genéticos e ambientais envolvidos. **Objetivo:** Avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes diagnosticados com EM e ENMO em centros de referência de Belo Horizonte. **Método:** Estudo observacional, descritivo, longitudinal retrospectivo, realizado com pacientes de dois centros de referência em Belo Horizonte. Foram incluídos maiores de 18 anos, diagnosticados com ENMO ou EM com os critérios atuais. Foram analisadas variáveis epidemiológicas, clínicas e terapêuticas extraídas dos prontuários. Utilizou-se frequência simples e percentual para as variáveis qualitativas e a mediana e o intervalo interquartil para as quantitativas. **Resultados:** 61 pacientes foram incluídos (57 com EM e 4 com ENMO). 82,0% eram mulheres, a maioria com EM era branca (58,0%) e com ENMO não branca (100,0%). A idade média ao diagnóstico foi de 34 anos na EM e 47 no ENMO. Os transtornos de saúde mental foram os mais prevalentes na EM (31,0%) e no ENMO (50,0%). Sintomas sensitivos foram os mais frequentes na EM (58,0%) e no ENMO (50,0%). 88,0% dos pacientes com EM e 75,0% dos com ENMO estavam em uso de medicamentos. **Conclusão:** O perfil dos pacientes avaliados é semelhante ao retratado na literatura. As principais limitações do estudo incluem método retrospectivo, amostra reduzida e ausência de registro de algumas variáveis em prontuários. Encorajamos a realização de mais trabalhos em outras regiões do Brasil.

Palavras-chave: Neuromielite óptica; Esclerose múltipla; Epidemiologia; Sinais e Sintomas.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) are autoimmune and inflammatory diseases of the Central Nervous System. MS is more prevalent than NMOSD, and in both it

is suggested that there are genetic and environmental factors involved. **Objectives:** To evaluate epidemiological, clinical, and therapeutic features of patients diagnosed with MS and NMOSD in two medical services in Belo Horizonte. **Methods:** Observational, descriptive, longitudinal retrospective study performed with patients from two medical services in Belo Horizonte. Individuals older than 18 years, diagnosed with NMOSD and MS with the current criteria were included. Epidemiological, clinical, and therapeutic data extracted from medical records were analyzed. Simple frequency and percentage were used for qualitative variables, and median and interquartile range were used for quantitative variables. **Results:** 61 patients were included (57 with MS and 4 with NMOSD). 82.0% were women, the majority with MS were white (58.0%) and with NMOSD, non-white (100.0%). The mean age at diagnosis was 34 years in MS and 47 in NMOSD. Mental health disorders were the most prevalent comorbidity in MS (31.0%) and NMOSD (50.0%). Sensory symptoms were the most frequent reported (MS: 58.0% x NMOSD: 50.0%). 88.0% of MS patients and 75.0% of NMOSD patients were on medication. **Conclusion:** The profile of the patients evaluated is similar to that portrayed in the literature. The main limitations of this study include the retrospective method, the limited sample size, and the absence of records of some features in medical records. We encourage more studies to be executed in other regions of Brazil.

Keywords: Neuromyelitis Optica; Multiple Sclerosis; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) e o Espectro da Neuromielite Óptica (ENMO) são patologias inflamatórias crônicas e degenerativas de natureza autoimune que cursam com a desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC). A EM atinge múltiplas re-

giões do SNC, incluindo substância branca, substância cinzenta do cérebro, cerebelo, tronco cerebral, medula espinhal e nervo óptico, manifestando-se com uma variedade de déficits neurológicos¹. Já o ENMO engloba um conjunto de doenças que afetam principalmente o nervo óptico e medula espinhal, mas podendo acometer também cérebro, diencéfalo e área postrema sendo esta última localização bastante característica da doença. O anticorpo anti-aquaporina 4 está presente em cerca de 75,0% dos pacientes, sendo responsável pelo ataque ao canal de água presente em grande número nos podócitos dos astrócitos, células do SNC. Alguns pacientes não apresentam soropositividade para anti-aquaporina 4, mas podem receber o diagnóstico de ENMO caso preencham os critérios diagnósticos de Wingerchuk 2015^{2,3}. Em ambas as doenças, recuperação incompleta após as recidivas (surto) pode levar a danos neurológicos permanentes com acúmulo de morbidade.

As doenças são consideradas raras. Segundo as últimas atualizações da Federação Internacional de Esclerose Múltipla, cerca de 2,8 milhões de pessoas ao redor do mundo viviam com a doença em 2020 e 2,9 milhões em 2023^{4,5}. Quanto à ENMO, os casos chegam a aproximadamente 100 mil casos globalmente⁶. A incidência e a prevalência da EM e da ENMO variam consideravelmente pelo mundo, em razão principalmente da localização geográfica e da etnia^{3,4}. No Brasil, estima-se uma prevalência média de 12,5 pessoas com EM a cada 100 mil habitantes e um total de 30 mil indivíduos acometidos⁴, sendo 18,1 pessoas em 100 mil habitantes em Belo Horizonte⁷. Para a ENMO, observa-se que as taxas oscilam de 0,5 a 10 casos por 100 mil habitantes entre os diversos países², sendo de 4,52 casos a cada 100 mil habitantes em Belo Horizonte⁷.

Tais variações corroboram a hipótese de que fatores ambientais, genéticos e epigenéticos contribuem para a patogênese da EM e do ENMO, embora a etiologia

das doenças permaneça não totalmente compreendida. Os riscos ambientais mais implicados na EM são viver em países distantes da linha do equador, deficiência de vitamina D, tabagismo, obesidade e infecção com o vírus Epstein-Barr. Já no EMNO, indivíduos de descendência africana e asiática estão em maior risco. Outras questões como pouca exposição a infecções na infância, dieta de baixa qualidade, tabagismo e deficiência de vitamina D estão em discussão. Ambas acometem majoritariamente mulheres, na EM são acometidos adultos entre 20 e 40 anos, e no ENMO a idade média de apresentação é 39 anos^{1,2,3,8}.

Em relação à clínica, a EM se apresenta em três fenótipos: remitente-recorrente (EMRR), primária progressiva (EMPP) e secundária progressiva (EMSP). A EMRR é caracterizada por episódios denominados surtos, esses eventos são caracterizados por déficits neurológicos agudos, com duração superior a 24 horas, na ausência de febre, infecção ou outras causas que justifiquem os sintomas. Exemplos de sinais e sintomas de sua ocorrência incluem déficits motores (monoparesia, paraparesia, hemiparesia), sensitivos (redução ou abolição de uma ou mais sensibilidades), cerebelares (desequilíbrio, incoordenação, disdiadococinesia), visuais (redução da função visual com dor a movimentação ocular), dentre outros. A cada episódio de surto o paciente pode se recuperar completamente ou parcialmente com o acúmulo de incapacidade. A maioria desses pacientes evolui para EMSP na ausência de tratamento, caracterizada por predomínio de progressão da incapacidade independente da presença de surtos. A EMPP não apresenta a fase inicial da EMRR caracterizada por surtos, o paciente geralmente evolui com aumento gradual da incapacidade independente de surtos. Por último, há ainda outras duas classificações, mas que não são consideradas fenótipos: a síndrome radiológica isolada (SRI) e a síndrome clínica isolada (CIS). Esta é descrita como um único episódio clínico sugestivo de desmielinização, mas sem disseminação no tempo

(eventos em momentos da doença separados por período superior a um mês) que preencha os critérios diagnósticos de EM. Na SRI há achados sugestivos de desmielinização na ressonância magnética com características típicas de EM, mas sem expressões clínicas⁸.

A ENMO é caracterizada principalmente por neurite óptica, geralmente com redução grave da função visual e por mielite transversa que geralmente é longitudinalmente extensa (MTLE) que costuma causar déficits neurológicos graves. A neurite óptica acomete o nervo óptico, tendo como características a dor ocular, sobretudo a movimentação, e a redução ou perda de visão associada. Sintomas motores e sensitivos ocorrem principalmente quando há desmielinização da medula espinhal. Há ainda as síndromes da área postrema, diencefálicas e cerebrais. A primeira síndrome relaciona-se com acometimento de área específica no tronco cerebral, manifestando como náuseas e vômitos incoercíveis. A segunda tem como características a narcolepsia e distúrbios neuroendócrinos. Já na terceira, pacientes apresentam hemiparesias, perdas sensoriais e encefalopatias⁹.

A incapacidade nos pacientes com ENMO é devido ao acúmulo de danos de cada recaída (surto). Logo, a prevenção de ataques recorrentes é essencial e é alcançada por meio do diagnóstico precoce e do tratamento preventivo¹⁰. Análises prévias encontraram que quantidades significativas dos pacientes com ENMO haviam sido diagnosticados incorretamente com EM por seus primeiros médicos e sabe-se que muitos tratamentos da EM podem exacerbar a ENMO. Felizmente, o atraso no diagnóstico diminuiu significativamente há alguns anos devido a fatores como o uso do teste de alta sensibilidade e especificidade anticorpo anti-aquaporina-4¹¹.

As duas doenças são atualmente incuráveis, com o seu tratamento baseado em oferecer o melhor prognóstico ao paciente. Em ambas, o tratamento é dividido em tratamento dos surtos, tratamento profilático e sinto-

mático. O tratamento do evento agudo geralmente se baseia no uso de altas doses de corticoide venoso e, nos casos graves, na realização de plasmaférese. Já o tratamento profilático é feito com medicações imunomoduladoras ou imunossupressoras. Apesar de ambas serem doenças desmielinizantes, o tratamento profilático é diferente. Além disso, os tratamentos sintomáticos objetivam mitigar os efeitos da patologia, como tremor, espasticidade e fadiga^{1,12,13}.

Belo Horizonte é a capital do estado de Minas Gerais, localizada na região Sudeste do Brasil, em uma latitude de 19° 48' 57" Sul, uma longitude de 43° 57' 15" Oeste. É conhecida por seus morros e montanhas, estando a 852 m do nível do mar. De acordo com a classificação climática de Köppen-Geiger, possui o clima Cwa ou subtropical de inverno seco e verão quente. Durante todo o ano, a temperatura é morna e agradável, variando em geral de 13°C a 29°C, com uma média anual de 20,8°C, e uma umidade média anual de 68,0%. Segundo o último Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), ocupa uma área de aproximadamente 331 km², com uma população de 2.315.560 pessoas. Em 2010, as mulheres representavam 53,1% dos habitantes e os homens 46,8%. Em relação à etnia, 46,3% se autodeclaravam brancos, 42,1% pardos, 10,2% pretos, 1,0% amarelos, 0,1% indígenas¹⁴.

O objetivo do presente estudo é descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes diagnosticados com EM e ENMO em centros de referência de Belo Horizonte.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, do tipo longitudinal retrospectivo, que foi realizado em dois centros de referência no cuidado de pacientes com doenças desmielinizantes localizados em Belo

Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O estudo foi conduzido entre outubro de 2022 e outubro de 2023.

Amostra

Foi realizado o cálculo do tamanho da amostra de pacientes com EM e ENMO nos centros pesquisados através da fórmula:

Figura 1—Fórmula para o cálculo amostral

$$n = \frac{z_{(1-\gamma)/2}^2 N p (1-p)}{d^2 (N-1) + z_{(1-\gamma)/2}^2 p (1-p)}$$

Sendo

n = amostra

z(1-alpha) = valor tabelado

N = população

p = prevalência

(1-p) = valor complementar

d = erro máximo

Considerando-se uma população finita com N = 130 pacientes acometidos com as doenças como estimativa populacional nos centros de referência utilizou-se o cálculo para estimar uma amostra finita. Com 5,0% de significância, 10,0% de erro e uma abordagem conservadora para p^{\wedge} (que a considera como 50,0%), o tamanho amostral foi de 56 participantes.

A população alvo do estudo inclui indivíduos com Esclerose Múltipla e Espectro da Neuromielite Óptica que realizam acompanhamento médico no serviço de saúde referenciado.

Foram elegíveis para o estudo indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com ENMO de acordo com os critérios de Wingerchuck 2015 e diagnosticados com EM de acordo com os critérios de McDonald 2017. Os critérios de exclusão foram: indivíduos menores de 18 anos e indivíduos que não preenchiam os critérios estabelecidos, além de casos em que havia dúvida diagnóstica.

Instrumentos

Foram analisadas variáveis epidemiológicas, clínicas, radiológicas e terapêuticas em prontuários.

As variáveis epidemiológicas pesquisadas foram: sexo, cor de pele, idade, etilismo e tabagismo. Já as variáveis clínicas e radiológicas analisadas incluíram: idade no início da doença, número de surtos antes do diagnóstico da doença, tempo de doença, nível de incapacidade, número de surtos durante o acompanhamento, presença de comorbidades, presença de outras doenças autoimunes, presença de lesões na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de coluna cervical, torácica e lombar e de encéfalo, topografia das lesões na RNM de encéfalo, e primeiros sintomas apresentados na manifestação da doença. Fenótipo clínico e teste de bandas oligoclonais (BOC) foram analisados somente para os participantes com EM, e pesquisa de anticorpo anti-aquaporina 4 (anti-AQP4) apenas para os participantes com ENMO. Por fim, as variáveis terapêuticas analisadas, foram: terapia medicamentosa utilizada no momento da coleta e as terapias medicamentosas previamente utilizadas.

O nível de incapacidade neurológica foi avaliado a partir da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)¹⁵, originalmente desenvolvida para uso na EM, mas também a mais utilizada no ENMO.

Procedimentos

A amostra foi obtida por meio da abordagem de pacientes com EM e ENMO que compareceram a uma visita a seu respectivo hospital assistente para atendimento médico durante o período de abril a julho de 2023. Após esclarecimento inicial, o termo de consentimento foi apresentado para leitura. Apenas foram incluídos aqueles que atendiam aos critérios de inclusão, voluntariamente aceitaram participar e assinaram o termo.

As variáveis foram coletadas por meio da revisão dos prontuários dos participantes e registrados em uma

planilha eletrônica no Excel especialmente desenvolvida para a pesquisa. Dados pessoais não foram coletados e os participantes foram identificados como números cardinais.

Esse estudo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG) sob o protocolo 64779922.0.0000.5134, sendo aprovado com o Parecer nº 5.840.251. Aprovação adicional foi concedida pelos CEPs das instituições coparticipantes, sedes da coleta de dados. A pesquisa foi conduzida de acordo com os princípios éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Análise Estatística

Foi utilizado frequência simples e percentual para caracterizar as variáveis qualitativas e no caso das variáveis quantitativas utilizou-se a mediana e o intervalo interquartil para a caracterização dos dados. O software utilizado foi o R versão 4.3.1.

RESULTADOS

Um total de 61 pacientes foram incluídos, 57 com EM e 4 com ENMO, sendo o sexo feminino mais prevalente em ambos os grupos (75%,0 EM x 100,0 % ENMO), com razão entre os gêneros de 3:1 nos pacientes com EM. Nesse grupo a maioria dos pacientes eram brancos (58,0%) e no grupo ENMO o único paciente avaliado era não branco. Em ambos os grupos o diagnóstico ocorreu em pacientes jovens, entretanto os pacientes com ENMO foram diagnosticados mais de uma década mais tarde que os de EM. O tempo médio para o diagnóstico de ENMO foi consideravelmente maior que para EM (10,2 e 4 anos), o que pode ter impactado na idade mais tardia de diagnóstico. A maioria dos pacientes com EM eram não tabagistas (85,0%). Os dados epidemiológicos podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1-Dados epidemiológicos dos pacientes com EM e ENMO em dois centros de referência de Belo Horizonte

Dado epidemiológico	Doença	
	Esclerose Múltipla, n = 57	Espectro da Neuromielite Óptica, n = 4
Sexo		
Feminino	43 (75,0%)	4 (100,0%)
Masculino	14 (25,0%)	0 (0,0%)
Idade atual	41 (33, 4%)	56 (52, 5%)
<20 anos	1 (1,8%)	0 (0,0%)
21-30 anos	10 (18,0%)	0 (0,0%)
31-40 anos	17 (30,0%)	0 (0,0%)
41-50 anos	17 (30,0%)	1 (25,0%)
51-60 anos	5 (8,8%)	2 (50,0%)
>60 anos	7 (12,0%)	1 (25,0%)
Cor de pele		
Branco	11 (58,0%)	0 (0,0%)
Não branco	8 (42,0%)	1 (100,0%)
Etilismo		
Não	19 (59,0%)	3 (75,0%)
Sim	13 (41,0%)	1 (25,0%)
Tabagismo		
Não	28 (85,0%)	4 (100,0%)
Sim	5 (15,0%)	0 (0,0%)
Passado de tabagismo		
Não	2 (25,0%)	0 (0,0%)
Sim	6 (75,0%)	1 (100,0%)

Em relação às comorbidades, os transtornos de saúde mental apresentaram prevalência significativa em ambas as doenças (31,0% EM x 50,0% ENMO). EMRR foi o fenótipo clínico mais prevalente com 52 pacientes (96,0%), seguido por EMSP com 2 (4,0%). Sobre os primeiros sintomas manifestados na EM, sensitivos estavam presentes em 31 (58,0%) pacientes, motores em 23 (43,0%), do tronco cerebral em 10 (19,0%), visuais em 9 (17,0%) e outros em 4 (7,4%); no ENMO, sintomas motores e sensitivos estavam presentes em 2 (50,0%), outros em 2 (50,0%) e visuais em 1 (25,0%).

A ENMO se mostrou mais agressiva sendo que metade dos pacientes tiveram mais que 3 surtos antes do diagnóstico, enquanto a minoria dos pacientes com EM apresentaram essa característica (18,0%). Ainda após o diagnóstico, os pacientes com ENMO mostraram uma frequência maior de surtos que os pacientes com EM. Em relação às terapias medicamentosas, 50 (88,0%) dos pacientes com EM e 3 (75,0%) com ENMO estavam em uso no momento da coleta dos dados. Nos dois grupos, a maioria dos pacientes estavam sendo tratados com terapias de alta eficácia. Detalhes sobre

dados clínicos e terapêuticos estão listados na Tabela 2. A frequência de uso das medicações de acordo com a doença pode ser vista na Figura 2.

Tabela 2-Dados clínicos e terapêuticos dos pacientes com EM e ENMO em dois centros de referência de Belo Horizonte

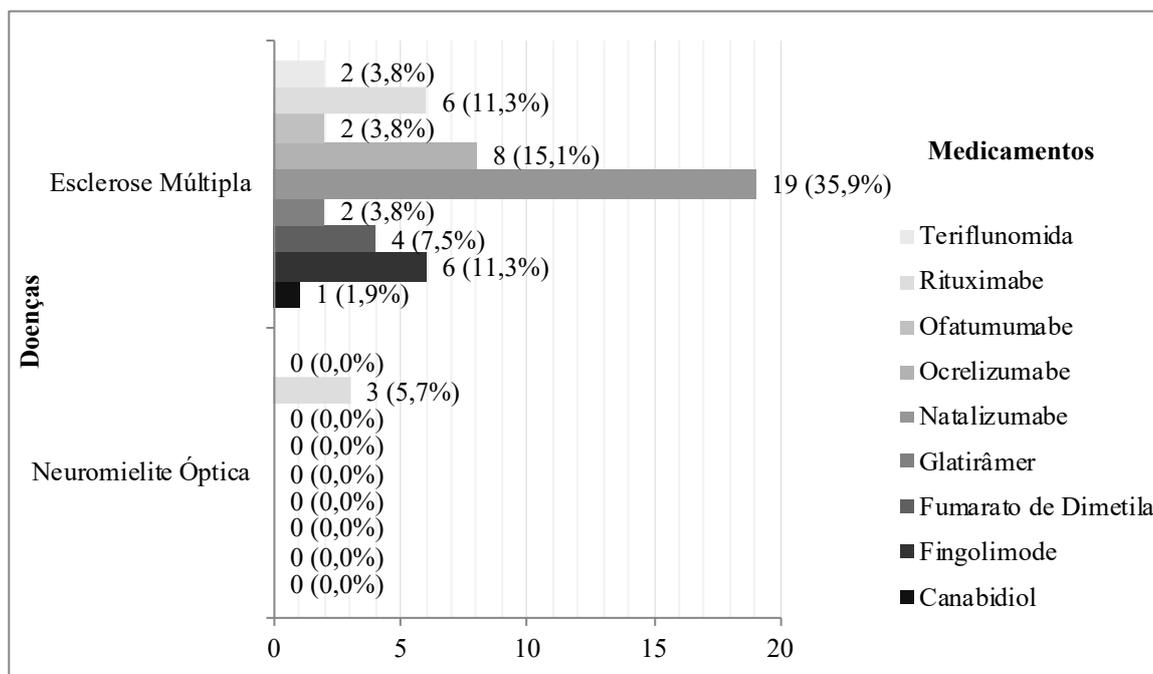
Dado clínico	Doença	
	Esclerose Múltipla, n = 57	Espectro da Neuromielite Óptica, n = 4
Idade ao diagnóstico		
<20 anos	2 (3,5%)	0 (0,0%)
21-30 anos	22 (39,0%)	0 (0,0%)
31-40 anos	18 (32,0%)	1 (25,0%)
41-50 anos	8 (14,0%)	2 (50,0%)
51-60 anos	5 (8,8%)	1 (25,0%)
>60 anos	2 (3,5%)	0 (0,0%)
Surto pré-diagnóstico		
≥3 surtos	9 (18,0%)	2 (50,0%)
<3 surtos	40 (82,0%)	2 (50,0%)
Tempo de diagnóstico		
<1 ano	13 (23,0%)	0 (0,0%)
1-5 anos	19 (33,0%)	1 (25,0%)
6-10 anos	9 (16,0%)	1 (25,0%)
>10 anos	16 (28,0%)	2 (50,0%)
EDSS no primeiro registro		
0-5	33 (80,0%)	1 (33,0%)
5,5-9,5	8 (20,0%)	2 (67,0%)
EDSS no último registro		
0-5	30 (75,0%)	1 (33,0%)
5,5-9,5	10 (25,0%)	2 (67,0%)
Surto pós-diagnóstico		
≥3 surtos	7 (14,0%)	2 (50,0%)
<3 surtos	44 (86,0%)	2 (50,0%)
Comorbidades		
Não	19 (35,0%)	1 (25,0%)
Sim	35 (65,0%)	3 (75,0%)
HAS	9 (16,0%)	1 (25,0%)
DM2	4 (7,3%)	1 (25,0%)

Enxaqueca	7 (13,0%)	0 (0,0%)
Transtornos de saúde mental	17 (31,0%)	2 (50,0%)
Outras doenças autoimunes	1 (2,0%)	1 (25,0%)
Lesão na RNM de coluna cervical		
Não	9 (26,0%)	0 (0,0%)
Sim	26 (74,0%)	2 (100,0%)
Lesão na RNM de coluna torácica		
Não	8 (32,0%)	1 (100,0%)
Sim	17 (68,0%)	0 (0,0%)
Lesão na RNM de coluna lombar		
Não	3 (75,0%)	1 (100,0%)
Sim	1 (25,0%)	0 (0,0%)
Lesão na RNM de encéfalo		
Não	3 (7,0%)	1 (50,0%)
Sim	40 (93,0%)	1 (50,0%)
Justacortical	27 (67,5%)	0 (0,0%)
Periventricular	35 (87,5%)	0 (0,0%)
Infratentorial	26 (65,0%)	1 (100,0%)
Primeiros sintomas		
Visuais	9 (17,0%)	1 (25,0%)
Tronco cerebral	10 (19,0%)	0 (0,0%)
Sensitivos	31 (58,0%)	2 (50,0%)
Motores	23 (43,0%)	2 (50,0%)
Outros	4 (7,4%)	2 (50,0%)
Afasia	2 (50,0%)	0 (0,0%)
Convulsão	1 (25,0%)	0 (0,0%)
Incontinência urinária	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Neurite	1 (25,0%)	0 (0,0%)
Fenótipo clínico		
EMRR	52 (96,0%)	-
EMSP	2 (4,0%)	-
Teste de BOC		
Não realizada	1 (4,3%)	0 (0,0%)
Realizada	22 (96,0%)	0 (0,0%)

Negativo	4 (18,0%)	0 (0,0%)
Positivo	18 (82,0%)	0 (0,0%)
Teste Anti-AQP4		
Não realizada	1 (3,7%)	0 (0,0%)
Realizada	26 (96,0%)	4 (100,0%)
Negativo	25 (96,0%)	1 (25,0%)
Positivo	1 (3,8%)	3 (75,0%)
Dado terapêutico	Esclerose Múltipla, n = 57	Espectro da Neuromielite Óptica, n = 4
Medicamento atual		
Não	7 (12,0%)	1 (25,0%)
Sim	50 (88,0%)	3 (75,0%)
Medicamento prévio		
Não	18 (33,0%)	0 (0,0%)
Sim	37 (67,0%)	4 (100,0%)

Abreviações: EDDS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; RNM = Ressonância Nuclear Magnética; EMRR = Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP = Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; BOC = Bandas Oligoclonais; anti-AQP4 = Anti Aquaporina 4.

Figura 2-Medicação de uso atual por doença



DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi constatada a predominância de ambas as doenças em indivíduos do sexo feminino, assim como bem descrito na literatura^{1,3}. Observou-se também uma maior prevalência em brancos nos pacientes com EM, e a única paciente com ENMO avaliada quanto a essa variável era não branca, dados em concordância com a maioria dos estudos epidemiológicos internacionais e nacionais^{7,16,17,18,19}. Os dados referentes a cor estavam disponíveis na minoria dos prontuários, dado importante a ser coletado em futuros estudos prospectivos considerando a grande miscigenação da população brasileira e a riqueza de informações que esses dados podem trazer.

Chamamos atenção para o fato de que, historicamente, acredita-se que a EM é mais comum em brancos, porém, novas evidências têm reportado mudanças na demografia da doença ao redor do mundo e mostrando que sua frequência em etnias não brancas é maior do que acreditado inicialmente, por provável subestimação²⁰. Além disso, múltiplos estudos identificaram piores desfechos em pretos e latinos. Isso levanta a possibilidade de que a origem de tais diferenças não são apenas genéticas, mas resultam também de problemas socioeconômicos que impactam na maior dificuldade de acesso ao sistema de saúde pelas populações minoritizadas e em países de baixa renda²¹. No ENMO, foi encontrado apenas um caso em que a cor foi registrada, sendo não branco, em consonância com estudos descritivos nas ilhas caribenhas, Rio de Janeiro e Belo Horizonte, que encontraram predomínio da doença na população não branca⁷.

Na EM tem-se acometimento típico de idade entre 20-40 anos⁸. Encontramos nos centros de referência de Belo Horizonte que a idade média ao diagnóstico da EM era de 34 anos, sendo que a faixa etária mais importante foi de 21-30 anos (39,0%). Algumas pesquisas relatam idade média de apresentação do

ENMO de 39 anos, enquanto outras observaram média de 40 anos em pacientes com anti-AQP4 positivo^{2,3}. Percebemos uma idade média ao diagnóstico de 47 anos, com 50,0% dos portadores de ENMO dentro do intervalo de 41-50 anos. Um paciente (25,0% da amostra) estava dentro da faixa etária mais comumente encontrada na literatura (31-40 anos). Essa pequena diferença de idade presente no nosso estudo pode estar relacionada a amostra menos representativa dos pacientes com ENMO (4 pacientes no total), podendo considerar uma possível limitação na análise desse dado. Além disso, o tempo maior para o diagnóstico de ENMO pode ter impactado nesse resultado.

Hábitos de vida, como tabagismo atual e prévio e etilismo foram avaliados. O uso do tabaco é associado com maior risco de desenvolvimento e agravamento da EM. O uso do tabaco quanto a exposição passiva são possivelmente associados com genes HLA (antígeno leucocitário humano) envolvidos no risco de desenvolvimento da EM. Ainda observamos que há efeito dose-resposta, ou seja, doses cumulativas de tabaco estão relacionadas a aumento do risco, inclusive, tabagismo prévio é relacionado a pior prognóstico da doença²². Associação semelhante para ENMO foi documentada também, acredita-se que haja mudanças epigenéticas envolvidas causadas pelos componentes tóxicos do cigarro. Tal estudo observou que havia chance aumentada de IgG-soro-positividade para NMO em indivíduos tabagistas²³. No nosso estudo, dos 33 pacientes com EM, que tinham informações sobre tabagismo atual, 15,0% fumavam, e dos 8 avaliados para tabagismo prévio, 75,0% tinham história positiva. Já para ENMO, todos os 4 pacientes não faziam uso de tabaco no momento e apenas 1 paciente foi avaliado para tabagismo prévio, sendo positivo.

No que diz respeito às comorbidades, percebemos que distúrbios da saúde mental, notadamente ansiedade e depressão, foram os mais prevalentes—31,0%

dos pacientes com EM com outras doenças e 50,0% dos com ENMO. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a segunda afecção mais encontrada na EM (16,%) e no ENMO (25,0%). As tendências observadas estão em consistência com a literatura sobre o assunto. Doenças prévias são relevantes, pois associam-se a maiores taxas de surtos, maiores prejuízos físicos e cognitivos e maior mortalidade^{24,25}. A maior prevalência de depressão ao longo da vida nessa população em relação a pessoas sem essas doenças já foi largamente reportada, chegando a 50,0% em pacientes com EM e 46,0% naqueles com ENMO. Nesses pacientes, a depressão parece ser mais severa e a etiologia envolve fatores genéticos, imunológicos e psicossociais, mudanças estruturais no cérebro e neuroinflamação. A depressão comórbida se associa a ideação suicida, menor adesão ao tratamento e menor qualidade de vida nesses pacientes. Além disso, uma meta-análise identificou que sintomas ansiosos estão presentes em mais de 60,0% dos pacientes, os quais também se relacionam com menor qualidade de vida em pacientes EM/ENMO. Assim, é importante que o médico assistente esteja atento aos sintomas dos transtornos para atuar preventivamente e oferecer tratamento precoce²⁶.

Quanto aos sintomas presentes no primeiro surto da doença, observamos que sintomas sensitivos foram mais comuns. Correspondiam a 58,0% dos pacientes com EM e 50,0% dos pacientes com NMO. Entre outros sintomas que não eram classificados nas grandes categoriais (visuais, tronco cerebral, sensitivo e motor), a afasia encontrada em dois pacientes com EM particularmente foi um dado interessante. Sabe-se que pacientes com EM podem apresentar uma variedade de sintomas relacionados a funções cognitivas maiores, como a linguagem, embora menos comumente que outros comprometimentos cognitivos e déficits sensoriais. Distúrbios de linguagem podem acontecer por disartria, problemas cognitivos ou cerebelares²⁷.

Em nosso estudo, 88,0% dos pacientes com EM e 75,0% com ENMO estavam fazendo tratamento atual com terapias modificadoras da doença (TMDs). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde do Brasil, as linhas de tratamento de primeira linha envolvem betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina para EM de baixa ou moderada atividade, e natalizumabe para doença de alta atividade¹⁵. Já para o Comitê Brasileiro de Esclerose Múltipla (BCTRIMS), a primeira linha de tratamento preconizada é com beta-interferonas, fumarato de dimetila, glatirâmer, interferon peguilado e teriflunomida para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade e alentuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe ou ocrelizumabe para EMRR de alta atividade. Para EMSP ativa, recomenda-se ocrelizumabe. Além disso, o consenso do BCTRIMS pontua a importância de individualizar a prescrição de acordo com as preferências e necessidades do paciente, basear-se nas evidências mais atuais e realizar reavaliação e monitoramento contínuos para troca da medicação, evitando-se inércia terapêutica²⁸.

Dos pacientes com EM em uso atual de medicação nos dois centros de referência de Belo Horizonte, a maioria utilizava medicação de alta eficácia (66,1%), assim como nos casos de ENMO (100,0% em uso de Rituximabe), o que reflete o perfil de tratamento mais acurado e baseado no máximo controle de doença possível. Tal fato potencialmente se relaciona com a relativa estabilidade observada na evolução dos escores EDSS ao longo do tempo e demonstra a relevância do seguimento adequado desses pacientes em centros especializados, públicos ou privados, de qualidade. O canabidiol é considerado um tratamento sintomático para ambas as doenças, com controle de sintomas como dor, espasticidade e ansiedade, com uso se tornando mais comum na atualidade²⁹. No grupo estudado, o seu uso ainda se mostrou incomum.

Os dados demonstraram que o atraso no diagnóstico da EM e principalmente da ENMO ainda é comum, em ambos os grupos a minoria dos pacientes tiveram o diagnóstico estabelecido com intervalo inferior a 1 ano após primeiro sintoma clínico e um grupo considerável após 5 anos (EM 44,0% x NMO 75,0%). Dos 49 pacientes com EM que tinham surtos pré-diagnóstico documentados, 18,0% tiveram 3 ou mais surtos antes do diagnóstico. Entre os quatro pacientes com ENMO, 50,0% também tiveram mais de 3 surtos antes do diagnóstico. A principal hipótese para esse achado é relacionada ao fato da maioria dos pacientes não iniciarem com rapidez a investigação diagnóstica nos centros de referência em doenças desmielinizantes. BARIN et al, 2020 corrobora e argumenta que um dos fatores associados ao tempo prolongado entre a avaliação dos sintomas e o diagnóstico da EM é ter contato com médico não neurologista que não realiza outras ações diagnósticas. Diagnóstico prolongado de ENMO afeta os riscos do paciente e a morbidade³⁰. Provavelmente, por serem doenças raras, ainda pouco conhecidas, inclusive pela própria comunidade médica, pode interferir na inexperiência de alguns profissionais de reconhecer um surto e encaminhar para avaliação de um especialista. Devido a isso ressalta-se a importância de trabalhos sobre EM e ENMO na população brasileira.

CONCLUSÃO

Em geral, o perfil dos pacientes dos centros avaliados é semelhante ao retratado em outras séries nacionais e internacionais. Entretanto, é importante destacar as limitações de nosso estudo, principalmente ser um trabalho retrospectivo, com amostragem por conveniência. A pequena amostra de pacientes analisada e os locais de realização do estudo (dois serviços especializados na capital do estado) também podem reduzir a validade externa dos achados. Outro desafio encontrado pelas pesquisadoras foi a ausência de

certas variáveis pesquisadas nos prontuários dos pacientes, o que pode diminuir a representatividade das informações. Dito isso, acreditamos que o objetivo da descrição das características dos pacientes tratados em dois centros de referência de Belo Horizonte foi alcançado. Esperamos ter contribuído com o estudo epidemiológico da EM e do ENMO, permitindo um conhecimento mais amplo dessas doenças em nosso meio, e encorajar a realização de mais trabalhos em outras regiões do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 22];378:169-180. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942519/>.
2. Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2023 Sep 22];6(1):85. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0214-9>.
3. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain K, Noonan C, Jacob A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Sep 22];19(2):169-176. Available from: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/19/2/169>.
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Sep 22];26(14):1816-1821. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720355/>.
5. Multiple Sclerosis International Federation. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
6. Beekman J, Keilser A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2019 Jul [cited 2023 Sep

- 22];6(4):e580. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624099/>.
7. Lana-Peixoto MA, Talim NC, Pedrosa D, Macedo JM, Santiago-Amaral J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May [cited 2023 Oct 01];50:102807. Available from: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(21\)00073-0/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00073-0/fulltext).
 8. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2023 Sep 22];8(9):a028928. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358317/>.
 9. Ferrán C, Pedemonte V, Turcatti E, González G. Neuromyelitis optica. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 22];79(3):60-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603846/>.
 10. Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Sep 22];31(6):462-468. Available from: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/fulltext/2020/11000/update_on_neuromyelitis_optica_spectrum_disorder.3.aspx.
 11. Mealy MA, Mossburg SE, Kim Su-Hyun, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Sep 22];28:64-68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397677/>.
 12. Contentti EC, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021 Sep 16 [cited 2023 Sep 22];18:208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444436/>.
 13. Travers BS, Tsang BK-T, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 2022 Apr 01 [cited 2023 Sep 22];51(4):199-206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35362004/>.
 14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/belo-horizonte.html>
 15. Ministério da Saúde (BR). PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA [bibliography on the Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde (BR); 2022 [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt-esclerose-multipla.pdf
 16. Calmon AB, Pereira F, Marin B, Preux PM, Alvarenga RP. Prevalence of Multiple Sclerosis in the City of Volta Redonda–Rio de Janeiro, Brazil Using the Capture-Recapture Method. *Neuroepidemiology*. 2016 [cited 2023 Oct 01];46(2):88-95. Available from: <https://karger.com/ned/article-abstract/46/2/88/211120/Prevalence-of-Multiple-Sclerosis-in-the-City-of?redirectedFrom=fulltext>
 17. Gonçalves MVM, Siquineli F, Ribas FD, Longo AL, Amaral CH, Chikota EM, et al. Prevalence of multiple sclerosis in key cities of Brazil. A study in Joinville, Southern Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2021 Feb [cited 2023 Oct 01];79(2):122-126. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/vrcqdqmjCpzKvn5pG9HJMnd/>.
 18. Ribeiro TAGJ, Duarte AL, Silva DJ, Borges FE, Costa VM, Papais-Alvarenga RM, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Goiânia, Goiás, Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2019 May [cited 2023 Oct 01];77(5):352-356. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/vnHSRQDjs4NpF8wgDxysXsf/?lang=en>
 19. Negreiros AALV, Sousa-Munóz RL, Oliveira BES, Nóbrega PV, Monteiro LLD. Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2015 Sep [cited 2023 Oct 01];73(9):741-745. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/dG3fbvxrkNv3OYw6TfqBg3k/?lang=en#>
 20. Langer-Gould AM, Gonzales EG, Smith JB, Li BH, Nelson LM. Racial and Ethnic Disparities in Multiple

- Sclerosis Prevalence. *Neurology* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 Oct 01];98(18):e1818-e1827. Available from: <https://n.neurology.org/content/98/18/e1818.long>
21. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne Rm, Learmonth Y, Mateen FJ. Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022 Dec [cited 2023 Oct 01];18(12):723-734. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-022-00735-5>.
 22. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Oct 01];9(4):a028944. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444694/>
 23. Eskandarieh S, Moghadasi AN, Sahraian MA, Azimi AR, Molazadeh N. Association of cigarette smoking with neuromyelitis optica-immunoglobulin G seropositivity in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Iran J Neurol* [Internet]. 2019 Jul 06 [cited 2023 Sep 22];18:93-98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858599/>.
 24. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 22];14:1197195. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10266935/>.
 25. Exuzides A, Sheinson D, Sidiropoulos P, Magrini F, Gholizadeh S, Surinach A, et al. Burden and cost of comorbidities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021 Jun 02 [cited 2023 Sep 22];427:117530. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(21\)00224-0/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(21)00224-0/fulltext).
 26. Nakazawa K, Noda T, Ichikura K, Okamoto T, Takahashi Y, Yamamura T, et al. Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct [cited 2023 Oct 01];25:309-315. Available from: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(18\)30304-3/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(18)30304-3/fulltext)
 27. Plotas P, Nanousi V, Kantanis A, Tsiamakki W, Papadopoulou A, Tsapara A, et al. Speech deficits in multiple sclerosis: a narrative review of the existing literature. *Eur J Med Res* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 22];28:252 Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01230-3>.
 28. Marques VD, Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq. Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2018 Aug [cited 2023 Sep 22];76(9):539-554. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/7jLgQCYXGP6wZxfwT3rdGHP/?lang=en>.
 29. Furgiule A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Sep 22];16(2):251-252. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492630/>.
 30. Szewczyk AK, Papuc E, Mitosek-Szewczyk, Wos M, Rejdak K, et al. NMOSD—Diagnostic Dilemmas Leading towards Final Diagnosis. *Brain Sci* [Internet]. 2022 July [cited 2023 Sep 22];12(7):885. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9313254/>.

OS AUTORES DECLARAM NÃO HAVER CONFLITO DE INTERESSE.

AGRADECEMOS À FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS PELA OPORTUNIDADE DE PESQUISA ATRAVÉS DOS PROGRAMAS INSTITUCIONAIS FORNECIDOS E PELO APOIO DURANTE A ELABORAÇÃO E A EXECUÇÃO DA PESQUISA.