



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

AMANDA BEZERRA GARCIA

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

SALVADOR

2023

AMANDA BEZERRA GARCIA

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA 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: André Luiz Muniz Alves dos Santos

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edmilson e Mônica e a minha irmã Mariana, por me apoiarem em todas as minhas escolhas, acreditarem no meu potencial e me auxiliarem na realização de todos os meus sonhos. Cada dia tenho mais consciência da importância imensurável que vocês tem para mim e de que meu amor e gratidão por vocês é incondicional. Que um dia eu possa retribuir todo apoio de vocês em formato de orgulho.

Ao meu orientador, Dr. André Luiz Muniz, por abrir as portas, confiar em mim e no meu trabalho e pelos ensinamentos sobre a medicina e sobre a neurologia. Fica aqui a minha grande gratidão e admiração.

Ao professor Ney Boa Sorte, por ser meu grande guia ao longo desses anos desde os primeiros passos da construção desse projeto, até a última correção. Muito obrigada por iluminar meu caminho e me ensinar tanto, não há palavras para o quanto sou grata.

Aos meus avós, Maria de Lourdes e Joabes, por serem minha inspiração e retrato de acolhimento, e por me impulsionarem sempre a me dedicar ao estudo e à medicina. Vocês são minha referência. Sei que estaremos juntos em qualquer dimensão e que minha avó está agora lá de cima recebendo meus sinceros agradecimentos.

Por fim, aos meus amigos que me acompanharam em toda essa trajetória. Em destaque os que estão ao meu lado todos os dias desde o primeiro semestre de faculdade Helena, Ian, Luisa, João e Matheus, trazendo leveza e companheirismo com muito afeto e resiliência para essa caminhada. Especialmente, a minha amiga Marina, minha fiel parceira não só na vida e na faculdade, mas também na construção desse projeto, muito obrigada pela cumplicidade e pela troca, que são essenciais. Esse é só o início da nossa caminhada.

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica autoimune, crônica e ainda sem cura descoberta que pode ser classificada de acordo com seus fenótipos: Remitente-recorrente, Primariamente progressiva, Secundariamente progressiva e Síndrome clínica isolada. **Objetivos:** Traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla que se enquadrem nos fenótipos Primariamente Progressiva ou Secundariamente Progressiva em um centro privado de referência em Esclerose Múltipla. Além de caracterizar a população com diagnóstico das formas Primariamente Progressiva e Secundariamente Progressiva de EM de acordo com os critérios de McDonald 2017, avaliar o índice de incapacidade funcional utilizando a Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS) e analisar o perfil de tratamento das formas Primariamente Progressiva e Secundariamente Progressiva dos pacientes acompanhados no serviço. **Metodologia:** estudo observacional transversal, conduzido em uma clínica particular de referência no tratamento e acompanhamento de pacientes portadores de Esclerose Múltipla na Bahia, com os pacientes portadores de EM progressiva atendidos no período de janeiro de 2015 à outubro de 2022. Sendo as variáveis: Gênero; Idade atual; Forma clínica da EM; Tempo desde o diagnóstico; Terapias prévias; Terapia atual; Tempo desde o início do tratamento atual; EDSS. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** dos 14 pacientes identificados, 10 (71,4%) apresentam a forma Primariamente Progressiva e 4 (28,6%) a forma Secundariamente Progressiva. Segundo o sexo, 9 eram mulheres (61,5%), com média (DP) de idade atual de, respectivamente, 57,93 (10,5) anos, e, em médiam diagnóstico aos 43,5 (10,5) anos, tendo em média 14,3 (9,86) anos de doença, em tratamento atual com Ocrelizumabe, em média, há 16,64 meses e com terapia prévia de Betainterferon 1a e Acetato de Glatirâmer. **Conclusão:** Foi possível traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes e caracterizar as formas clínicas e seu EDSS.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Múltipla Crônica Progressiva; tratamento farmacológico; epidemiologia; classificação.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a neurological autoimmune disease, that can be classified by the phenotypes: Relapsing-remitting, Primary Progressive, Secondary Progressive and Clinically Isolated syndrome. **Main goals:** to trace a clinical, epidemiological, and therapeutic profile for patients diagnosed with Multiple Sclerosis that fit the Primary Progressive and Secondary Progressive phenotypes in a private medical center that is a reference for Multiple Sclerosis treatment. In addition of characterizing the diagnosed population with Primary Progressive and Secondary Progressive phenotypes in MS, following McDonald (2017) criteria, this study will evaluate the functional disability index, using Expanded Functional Disability Scale (EDSS) and analyze the treatment of Primary Progressive and Secondary Progressive patients monitored in the medical center. **Methodology:** cross-sectional observational study in a private medical center, reference for Multiple Sclerosis treatment and monitoring patients diagnosed with Multiple Sclerosis in the state of Bahia (Brazil), on the medical center AMO (Oncology Multidisciplinary Assistance) with patients diagnosed with progressive MS between January 2015 to October 2022. Therefore, a group of 14 patients evaluated with the following variables: Gender, age, MS clinical type, time since diagnosis, previous treatments, current treatment, starting point for the current treatment, EDSS. This project was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** From 14 patients, 10 of them (71.4%) show Primary Progressive diagnosis and 4 of them (28.6%) show Secondary Progressive diagnosis. Furthermore, 9 of them were women (61.5%), with an average age of 57.93 (10.5) years old, average age of diagnosis of 43.5 years old, having 14.3 (10.5) years dealing with the diseases, in current treatment using Ocrelizumab for 16.64 (9.86) months and previous treatment using Beta-interferon 1a and Glatiramer Acetate. **Conclusion:** On this study, it was possible to trace a clinical, epidemiological, and therapeutic profile for patients diagnosed with Multiple Sclerosis and characterize the clinical treatments and EDSS.

KEY-WORDS: Multiple Sclerosis Chronic Progressive; drug therapy; epidemiology; classification.

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

PP – Primariamente Progressiva

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

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVO.....	8
2.1	Geral.....	8
2.2	Específicos	8
3	RACIONAL TEÓRICO.....	9
4	MÉTODOS.....	13
4.1	Desenho do estudo.....	13
4.2	Local e período do estudo	13
4.3	População.....	13
4.4	Crterios de elegibilidade	13
4.5	Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados.....	13
4.6	CAAE.....	14
4.7	Tipos de variáveis em saúde	14
4.7.1	Quantitativas Contínuas	14
4.7.2	Qualitativas Ordinais.....	14
4.7.3	Qualitativas Nominais	14
4.8	Análise Estatística	14
4.9	Riscos	15
4.10	Benefícios	15
4.11	Aspectos éticos.....	15
5	RESULTADOS	16
6	DISCUSSÃO.....	20
	Anexo 1 – Escala EDSS.....	24
7	CONCLUSÃO.....	25
0	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) são patologias na qual ocorre a inflamação da bainha de mielina que reveste parte dos nervos, levando a deterioração desta, processo chamado de desmielinização.

Atualmente, uma das doenças desmielinizantes mais conhecida pela sociedade científica é a Esclerose Múltipla. 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. Esses tratamentos existentes hoje em dia diferem em mecanismos de ação, eficácia, preço, tolerabilidade e outras variáveis apresentadas neste trabalho.

Além disso, a Esclerose Múltipla apresenta fenótipos que, com base na classificação Lublin 2014, podem ser nomeados: Recorrente-Remitente, Secundariamente Progressiva, Primariamente Progressiva e Síndrome Clinicamente Isolada. 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 portador.

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. 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 encontramos esses dados publicados prevalentemente no Sul e Sudeste do país, enquanto Nordeste, Norte e Centro-Oeste ainda carecem de informações.

Desta maneira, propondo-se a agregar no preenchimento desta lacuna clínica, epidemiológica e terapêutica que existe no Brasil quando falamos sobre perfil dos portadores de Esclerose Múltipla, este trabalho surge, coletando dados de pacientes diagnosticados de acordo com os critérios de McDonald 2017 e que são acompanhados pela Clínica AMO (Assistência Multidisciplinar em Oncologia). Com esses dados poderemos implementar atendimentos, tratamentos e acompanhamentos mais específicos e cabíveis aos portadores de cada fenótipo da Esclerose Múltipla, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla que se enquadrem nos fenótipos Primariamente Progressiva ou Secundariamente Progressiva em um centro privado de referência em Esclerose Múltipla.

2.2 Específicos

- Caracterizar a população com diagnóstico das formas Primariamente Progressiva e Secundariamente Progressiva de EM de acordo com os critérios de McDonald 2017⁽²²⁾;
- Avaliar o índice de incapacidade funcional utilizando a Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS);
- Analisar o perfil de tratamento das formas Primariamente Progressiva e Secundariamente Progressiva dos pacientes acompanhados no serviço.

3 RACIONAL TEÓRICO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica degenerativa e desmielinizante de caráter autoimune e inflamatório que pode ser caracterizada por variáveis clínicas e histopatologicamente por placas de desmielinização na substância branca encefálica e medular. A EM foi inicialmente descrita por Robert Carswell em 1837, seguido por Jean Cruveilhier em 1838 associando achados clínicos e histopatológicos à descrição de 4 casos clínicos. Mas foi em 1870 que Jean Martin Charcot publicou os critérios clínicos da Esclerose Múltipla e relatou o caráter flutuante de sua sintomatologia, que segue uma história clínica de episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão e intervalo variáveis⁽²⁾.

Atualmente, a hipótese patogênica mais aceita é a de conjunção de uma certa predisposição genética e um fator ambiental desconhecido que ao se encontrarem em um mesmo indivíduo originam um desbalanço no sistema imunológico que desenvolve uma ação autolesiva contra a substância branca a partir de um infiltrado peri-vascular de células plasmáticas, linfócitos e macrófagos sinalizados por células T autorreativas⁽³⁾. Essa disfunção gera uma consequente perda de oligodentrócitos e mielina, desmielinizando as fibras nervosas e assim ocasiona um defeito na condução dos impulsos nervosos, que mais tarde culminam na aparição dos sintomas. Acredita-se que infecções virais⁽³⁾, latitude geográfica e local de nascimento^(2, 4), exposição à luz solar e níveis de vitamina D⁽⁵⁾, exposição a fatores estressores, trauma, gestação, obesidade na adolescência e tabagismo são fatores ambientais que parecem desempenhar um papel importante na determinação do risco de EM⁽⁶⁾.

Inicialmente, a inflamação é transitória e a remielinização ainda é capaz de ocorrer, mesmo que não seja durável, porém, com o estabelecimento da cronicidade da doença a neurodegeneração se torna extensa e passa a configurar um quadro clínico acumulativo e progressivo de incapacidade. Sendo assim, a progressão e gravidade da doença e dos seus sintomas são relativos a quantidade, durabilidade e gravidade dos seus episódios de inflamação e sintomas agudo, conhecidos como surtos⁽⁷⁾.

Esses concretizam-se como quadro clínico monofásico com sintomas relatados pelo paciente e achados objetivos típicos de EM, refletindo um evento desmielinizante inflamatório focal ou multifocal no Sistema Nervoso Central, desenvolvendo de forma aguda ou subaguda, com uma duração de pelo menos 24 horas, com ou sem recuperação e na ausência de febre ou infecção⁽⁷⁾.

Além desses aspectos, ao analisar o caráter de apresentação da doença, percebeu-se que essa pode ser dividida de acordo com a sua evolução clínica em: Recorrente-Remitente (RR), Secundariamente Progressiva (SP), Primariamente Progressiva (PP) e a Síndrome Clinicamente Isolada (SCI)⁽⁵⁾.

Sendo assim, o fenótipo Recorrente-Remitente (EMRR) se configura como a forma mais comum, caracterizando cerca de 85% de todos os pacientes com EM, e cursa geralmente com 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⁽⁷⁾.

Por outro lado, o fenótipo Primariamente Progressiva é menos comum em comparação com a Remitente Recorrente e há progressão desde o início da doença, com velocidade variável podendo ocorrer discretas melhoras. Sendo assim, seu diagnóstico necessita de uma progressão de 12 meses a partir do início dos sintomas. Já a EMSP, inicia o quadro como EMRR, através de discretas remissões e estabilizações com progressão da doença, com ou sem surtos. Nesta, a progressão dos déficits é contínua e seu diagnóstico só pode ser estabelecido após confirmação de 6 meses de progressão dos sintomas⁽⁸⁾.

Com isso, a critério de auxílio no diagnóstico da Esclerose Múltipla e dos seus fenótipos, são utilizados os critérios de McDonald revisados em 2017 e esses se aplicam principalmente a pacientes que têm uma síndrome clinicamente isolada típica que sugere o início de EM remitente-recorrente (EMRR) ou a pacientes que apresentam progressão neurológica insidiosa, sugestiva de EM primariamente progressiva (EMPP). As alterações entre os critérios de 2010 e o atual são: 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⁽⁹⁾.

Outro mecanismo utilizado para avaliação do paciente com EM é a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), usada para analisar o grau de incapacidade⁽¹⁰⁾. Sendo assim, a escala é composta por um sistema ordinal entre 0 e 10, sendo 0 o exame neurológico normal e o 10 a morte por EM, e o grau de crescimento da escala sobe a cada 0,5 com base na análise de oito sistemas funcionais: (visual, piramidal, sensorial, cerebelar, esfíncteriano, cerebral, tronco encefálico) e, principalmente, na capacidade de locomoção. Com isso, entende-se que as chances de progressão da doença e seus sintomas crescem proporcionalmente e simultaneamente com o número de surtos e classificação do EDSS⁽¹⁰⁾.

Além de todos esses aspectos, o tratamento da EM consiste em duas vertentes: tratar os surtos e seus sintomas e o tratamento modificador da doença, sendo preconizado para ambos, uma intervenção precoce e eficaz, para que exista uma janela de oportunidade de janela terapêutica e uma otimização precoce do tratamento durante a janela terapêutica. Ademais, é imprescindível a diferenciação dos fenótipos clínicos e radiológicos e a tomada de decisões de tratamento sejam baseadas em diferentes níveis de atividade inflamatória e/ou fenótipos clínicos específicos, sempre que possível, favorecendo a melhor relação eficácia/risco⁽¹¹⁾.

O tratamento do surto se utiliza uma base de Corticoesteroides – Pulsoterapia com Metilprednisolona intravenosa em alta dose é considerado 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⁽¹²⁾.

Em contrapartida, 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 incapacidade⁽¹³⁾. 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)⁽¹²⁾.

No Sistema Único de Saúde é disponibilizado o tratamento de plataforma inicial com imunomoduladores. No entanto, na Clínica AMO a linha de tratamento preconizada é a de diagnóstico precoce e início de tratamento com medicamentos de alta eficácia, sendo iniciado com Fingolimode, Alemtuzumabe ou Natalizumabe em comparação com o tratamento inicial com Acetato de Glatirâmer ou IFN- β , e/ou o escalonamento para um TMD de alta eficácia nos primeiros 5 anos da doença, foi associado a um menor risco de conversão para EMSP⁽¹³⁾.

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⁽¹⁴⁾. Ainda não existem dados estatísticos nacionais no Brasil, apenas dados epidemiológicos em serviços públicos - onde essa prevalência é maior no sul do país – não existem estudos que analisem os pacientes com EM em centros privados^(6, 14).

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente trabalho trata-se de um estudo do tipo observacional transversal.

4.2 Local e período do estudo

Clínica particular de referência no tratamento e acompanhamento de pacientes portadores de Esclerose Múltipla Progressiva na Bahia, a AMO (Assistência Multidisciplinar em Oncologia).

Período do estudo: Setembro/2021 até Abril/2023.

Período da coleta de dados: Maio/2022 até Agosto/2022

Período das consultas analisadas: Janeiro/2015 até Outubro/2022.

4.3 População

Pacientes portadores da Esclerose Múltipla que se encaixem nos critérios McDonald 2017, atendidos na Clínica AMO, localizada em Salvador-BA, no período de janeiro de 2015 a outubro de 2022.

4.4 Critérios de elegibilidade

Pacientes que se encaixem nos critérios McDonald 2017 para diagnóstico de Esclerose Múltipla, e nos fenótipos progressivos.

4.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados

Os dados foram coletados da base de dados de pacientes acompanhados na Clínica AMO. Um banco de dados foi montado numa planilha na plataforma Excel.

Utilizou-se um formulário para a coleta de dados que consiste nas seguintes perguntas:

Número do prontuário seguido das iniciais do nome; Gênero; Idade atual; Forma clínica da EM; Tempo desde o diagnóstico; Terapias prévias; Terapia atual; Tempo desde o início do tratamento atual; EDSS.

A escala EDSS utilizada, 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.

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.

4.7.3 Qualitativas Nominais

Gênero (dicotômica); Terapias prévias (politômica); Terapia atual (politômica); Fenótipo da Esclerose Múltipla (politômica).

4.8 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas através das medidas de frequência simples, e as variáveis contínuas com distribuição normal foram utilizadas médias e seus respectivos desvios padrões, enquanto para variáveis sem distribuição normal foram calculadas as medianas e determinado os respectivos intervalos interquartílicos.

Para a análise comparativa, das variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui quadrado. Para variáveis contínuas foi utilizado o teste T de Student não pareado ou o teste não paramétrico. Foi definido como diferença estatisticamente significativa um $P < 0,05$.

A análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS Statistics, versão 14.

4.9 Riscos

Os riscos poderiam ser o eventual vazamento de dados do paciente (quebra de sigilo), porém isto será minimizado por meio de uso dos dados clínicos e epidemiológicos sem identificação do paciente, coletando apenas as suas iniciais. Os dados serão utilizados exclusivamente para trabalhos científicos e apresentados em simpósios, congressos, seminários e para publicação em revistas científicas. O acesso ao banco de dados será feito através de senhas para limitação de pesquisadores que terão acesso a estas informações, sendo autorizadas apenas as autoras desde projeto e seu Orientador.

4.10 Benefícios

Ainda que não se vislumbre benefícios diretos aos indivíduos que participarem da pesquisa, mediante o acúmulo de conhecimentos relacionados à epidemiologia, clínica e tratamento desses pacientes acompanhados na clínica, poder-se-á implementar melhores atendimentos, tratamentos e acompanhamento em geral desses pacientes portadores de Esclerose Múltipla, para que, assim, haja uma melhora no conhecimento do perfil clínico e epidemiológico regional em uma unidade privada que trabalha com a saúde complementar.

4.11 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo parecer (CAAE: 58070222.9.0000.5027) do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana de Cardiologia. Foi garantido o sigilo das informações através de senhas para acessar o Banco de Dados e limitação de pesquisadores que tiveram acesso a estas informações, sendo autorizadas apenas as autoras desde projeto e seu Orientador.

5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2015 a setembro de 2022, o centro de referência em Esclerose Múltipla da Clínica AMO possuiu 14 pacientes cadastrados com diagnóstico de Esclerose Múltipla Progressiva, sendo 10 pacientes portadores do fenótipo Primariamente Progressiva e 4 pacientes do fenótipo Secundariamente Progressiva. Portanto, 71,4% dos pacientes apresentavam a forma Primariamente Progressiva e 28,6% correspondiam aos com Secundariamente Progressiva.

Nesse sentido, houve um recorte dos pacientes com as formas progressivas e utilizou-se como base os eixos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.

Em relação a idade, como descrito na tabela 1, no geral, a média de idade foi de 57,93 anos (10,5), nos pacientes com o fenótipo Secundariamente progressiva observou-se uma média de 55,25 (15,5) anos, em média 3,75 anos a menos que os pacientes com o fenótipo Primariamente progressiva, que tiveram média de 59,0 (8,7) anos (Tabela 1).

Em relação ao gênero, entre os 14 pacientes, 9 (64,3%) eram mulheres, enquanto 5 (36,7%) eram homens. Das 9 mulheres, 7 (70%) tinham o fenótipo Primariamente progressivo, enquanto 2 (50%) tinham a Secundariamente progressiva. Já entre os homens, 3 (30%) eram portadores do fenótipo EMPP, enquanto 2 (50%) correspondiam ao EMSP (Tabela 1).

A maior parte dos casos foi diagnosticada na 5^o década de vida (42,8%; 6/14), perfazendo um predomínio de tempo de doença acima de 10 anos (64,3%; 9/14), conforme descrito na tabela 1.

Em relação a escala EDSS observou-se que a média da escala entre todos os pacientes foi de 4,8 (2,23) sendo o máximo de 8 e o mínimo de 2. Entre os pacientes com fenótipo EMPP a média foi de 4,5 (2,19), enquanto na forma EMSP a média foi de 5,5 (2,5).

Tabela 1 – Descrição da idade atual, sexo, idade do diagnóstico e tempo de doença entre todos os 14 pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla Progressiva e seus fenótipos acompanhados pela Clínica AMO no período de Janeiro de 2015 a Outubro de 2022

Variáveis	Total N = 14	Primariamente Progressiva N = 10	Secundariamente Progressiva N = 4
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Idade atual	57,93 (10,5)	59 (8,7)	55,25 (15,5)
Sexo			
• Feminino	9 (64,3%)	7 (70%)	2 (50%)
• Masculino	5 (36,7%)	3 (30%)	2 (50%)
Idade do diagnóstico	43,5 (10,5)	47,2 (8,08)	34,25 (10,9)
• Antes de 30 anos	2	0	2
• 31-40 anos	3	2	1
• 41-50 anos	6	5	1
• 51 anos ou mais	3	3	0
Tempo de doença	14,43 (9,86)	21 (7,92)	11,8 (12,35)
• Menos de 5 anos	1	1	0
• 5 a 10 anos	4	4	0
• Acima de 10 anos	9	5	4

**Expresso em N (%)*

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

No que diz respeito a terapia atual, foram estudadas as medicações: drogas estudadas foram: Natalizumabe, Ocrelizumabe, Alemtuzumabe, INF 1a, INF 1b, Acetato de Glatirâmer, Fumarato Dimetila, Fingolimode, Teriflunomida, Cladribina, Fampridina, e as terapias adjuvantes como Vitamina D, Amantadina e Pulsoterapia. Assim, observou-se que dos 14 pacientes estudados, 10 (71,2%) estão em curso de tratamento atual, sendo 8 (80%) em uso de Ocrelizumabe. Desses 10 (71,2%), 7 (70%) correspondem ao fenótipo EMPP, e 3 (30%) ao fenótipo EMSP. Além disso, os 7 (100%) pacientes com a primeira forma utilizam Ocrelizumabe.

A tabela 2 detalha os medicamentos no momento da coleta dos dados segundo a forma clínica.

Tabela 2 – Análise da terapia medicamentosa atual entre os pacientes com EM e seus fenótipos (Primariamente e secundariamente progressiva)

Variáveis	Total N=14		Primariamente progressiva N=10		Secundariamente progressiva N=4	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Em tratamento	10(71,2%)	4(28,6%)	7 (70%)	3 (30%)	3(75%)	1(25%)
	N = 10		N = 7		N = 3	
Ocrelizumabe	8 (80%)	2 (20%)	7 (100%)	3 (30%)	1 (33%)	2 (66%)
Vitamina D	1 (10%)	9 (90%)	0	0	1 (33%)	2 (66%)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Em relação ao histórico de terapia prévia entre os pacientes avaliados, que está descrito na tabela 3, destaca-se que dos 14 pacientes estudados, 13 (92,8%) já fizeram pelo menos uma terapia prévia. Sendo que todos os pacientes com a forma Secundariamente Progressiva tem esse histórico, dividindo-se em ordem decrescente entre: Betainterferon 1a, Acetato de Glatirâmer, Natalizumabe, Ocrelizumabe, Alemtuzumabe, Betainterferon 1b e Fingolimode

Tabela 3 – Análise da terapia medicamentosa prévia entre os pacientes com EM e seus fenótipos (Primariamente e secundariamente progressiva)

Variáveis	Total N=14		Primariamente progressiva N=10		Secundariamente progressiva N=4	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Em tratamento	13 (92,8%)	1 (7,2%)	9 (90%)	1 (10%)	4 (100%)	0
	N = 13		N = 9		N = 4	
Natalizumabe	3 (23%)	10 (77%)	1 (11%)	8 (98%)	2 (50%)	2 (50%)
Ocrelizumabe	1 (7,7%)	12 (92,3%)	-	-	1 (25%)	3 (75%)
Alemtuzumabe	1 (7,7%)	12 (92,3%)	-	-	1 (25%)	3 (75%)
Betainterferon 1a	8 (61,5%)	5 (38,5%)	5 (56%)	4 (44%)	3 (75%)	1 (25%)
Betainterferon 1b	3 (23%)	10 (77%)	2 (22%)	7 (88%)	1 (25%)	3 (75%)
Acetado de Glatirâmer	6 (46%)	7 (54%)	3 (33%)	6 (66%)	3 (75%)	1 (25%)
Fingolimode	1 (7,7%)	12 (92,3%)	-	-	1 (25%)	3 (75%)
Pulsoterapia	2 (15,4%)	11 (84,6%)	2 (22%)	7 (88%)	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

A tabela 4 detalha os dados dos 14 indivíduos com EM identificados nesse estudo.

Tabela 4 – Descrição de cada paciente identificado de acordo com seu número de prontuário segundo as variáveis: idade (em anos), sexo, tratamento atual, tempo de doença (em anos), EDSS, tratamento prévio, fenótipo e idade do diagnóstico

Prontuário	Idade	Sexo	Trat. atual	Tempo de doença (anos)	EDSS	Trat. prev	Fenótipo	Idade do diag.
271167	64	Fem	Não	23	7	Sim	1	41
270408	55	Fem	Sim	10	3	Sim	1	45
277457	63	Masc	Sim	26	8	Sim	1	37
303190	57	Fem	Sim	1	2	Não	1	56
271220	73	Fem	Não	15	6	Sim	1	58
251303	56	Fem	Sim	6	5,5	Sim	1	50
238698	54	Fem	Sim	7	6	Sim	1	47
227563	57	Masc	Sim	14	3	Sim	1	43
211391	42	Fem	Sim	5	2	Sim	1	37
298789	69	Masc	Não	11	3	Sim	1	58
220843	45	Masc	Sim	12	6	Sim	2	33
190344	68	Fem	Sim	39	2	Sim	2	29
256587	69	Fem	Não	19	6	Sim	2	50
216962	39	Masc	Sim	14	8	Sim	2	25

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

6 DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível traçar o perfil clínico, epidemiológico e terapêutico dos pacientes com Esclerose Múltipla Progressiva como: paciente com a média de idade de 57,93 anos, sexo feminino, diagnóstico aos 43,5 anos, tendo 14,3 anos de doença e em tratamento atual com Ocrelizumabe há 16,64 meses, com terapia prévia de Betainterferon 1a e Acetato de Glatirâmer.

Além disso, ao recortar o perfil de cada fenótipo foi possível caracterizar como o paciente com a forma Primariamente Progressiva como: paciente 59 anos, sexo feminino, com diagnóstico aos 47,2 anos, 21 anos de doença, em tratamento atual com Ocrelizumabe há 22,5 meses e com histórico de terapia prévia com Betainterferon 1a e Acetato de Glatirâmer. Sendo assim, os portadores desse fenótipo são mais velhos, são diagnosticados também com idade mais avançada, convivem mais tempo com a doença e estão em seu tratamento atual há mais tempo.

Enquanto isso, para a forma Secundariamente Progressiva se tem: paciente com 55,25 anos, sem prevalência de sexo, diagnóstico aos 34,25 anos, tendo 11,8 anos de doença, sem tratamento atual com DMD e tratamento prévio com Fumarato Dimetila. Dessa forma, os portadores desse fenótipo são mais jovens, são diagnosticados mais precocemente, convivem menos tempo com a doença e estão em tratamento atual em relação à EMPP.

Além disso, mais precisamente, entre os artigos estudados, os dados adquiridos entraram em maior concordância com o estudo de Brito Ferreira et. al⁽¹⁴⁾, que trouxe uma média de idade do diagnóstico dos pacientes com a forma primariamente progressiva com 41,1(13,8) anos, alcançando o achado de média de 47,2 anos no presente estudo, e confirmando que há uma tendência de início tardio na forma PP, como destacado por Arruda et al.⁽³⁾ e na forma secundariamente progressiva, de 30,3 (11,6) anos, também alcançando a média de 34,25 anos obtida nesse estudo.

Na análise de gênero, encontrou-se um grande predomínio do sexo feminino (64,3%), sobretudo na Primariamente Progressiva, em que as pacientes do sexo feminino correspondem à 70%. Por outro lado, na forma Secundariamente Progressiva, não houve predomínio entre os sexos, sendo 50% dos pacientes feminino e 50% masculino, porém, esse dado pode não ser conclusivo já que o estudo contou com apenas 4 pacientes com esse fenótipo. Ao correlacionar-se com os grandes estudos epidemiológicos como Moreira et al, Tilbery et al, Papaizalvarenga et al, Oliveira et al e Brito Ferreira et al^(2, 10), os dados citados anteriormente demonstram concordância sobre o predomínio claro do sexo feminino entre os pacientes diagnosticados com EM.

Em relação ao uso atual de medicação, 71,2% dos pacientes estão em tratamento atualmente e entre eles a grande maioria (80%) faz uso de Ocrelizumabe há uma média de 16,64 meses. Dado que está de acordo com os estudos tidos como referência, “Ocrelizumabe versus Placebo na Esclerose Múltipla Progressiva Primária” e “Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis”⁽¹⁵⁾. Esses estudos demonstraram que os pacientes em uso de Ocrelizumabe tem menor taxa de progressão de incapacidade anualmente, portanto, apresentando um efeito neuroprotetor. Porém, afirma que ainda se tem poucos estudos sobre a segurança e os efeitos adversos do Ocrelizumabe, o que liga o alerta para seus possíveis riscos.

Ademais, como forma de acompanhamento da progressão da doença e escalonamento da gravidade e do prognóstico do paciente, utiliza-se a escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade) como parâmetro de avaliação. Essa escala foi criada em 1983 pelo neurologista americano Jonh F. Kurtzke e leva em consideração o grau de acometimento neurológico avaliando as funções visual, do tronco cerebral, sensibilidade, coordenação, esfíncteres, mental, e, sobretudo, motora. A escala vai de 0 a 10 pontos e quando maior a pontuação, maiores são os danos neurológicos, e a sua descrição da escala está no Anexo 1⁽¹⁰⁾:

No presente estudo, encontrou-se uma média no EDSS de 4,8 entre as pontuações. Resultado similar com o encontrado por Cardoso et al⁽¹⁶⁾, que também estudou a população baiana e teve uma amostra de 10 pacientes com a forma progressiva de EM, achou média de EDSS 5,1 (1,91).

Ao avaliar isoladamente os fenótipos, foi possível concluir que entre os paciente com a forma Primariamente Progressiva a média da pontuação do EDSS foi de 4,5, ou seja, são pacientes que deambulam plenamente até 300m, sem ajuda ou descansando, e tem alguma limitação nas atividades diárias ou precisam de assistência mínima. Já entre os estudados com a forma Secundariamente Progressiva, a média na pontuação do EDSS foi de 5,5, o que evidencia um perfil de pacientes que deambulam até 100m, sem ajuda ou descanso, e tem incapacidade nas atividades diárias plenas. Dado que entrou em discordância com Moreira et al, que destacou a PP como forma com maior média de pontuação do EDSS, sendo 5,9, e a SP com média de 4,9.

Ainda em correlação com a escala EDSS, não foi possível traçar uma relação direta entre a idade do paciente e a sua pontuação, assim como não foi achado uma descrição dessa relação em literatura brasileira. Ou seja, não é possível afirmar que pacientes mais velhos tem maior pontuação na escala. Ademais, também não foi possível estabelecer uma relação importante entre a pontuação no EDSS com o tempo de doença, dado que entra em concordância com Arruda et al, que destacou: “A pobre correlação da escala EDSS com tempo de doença e número de recaídas observadas em nossa série reflete a difícil questão de prever a incapacidade futura e as decisões terapêuticas derivadas dela”. Em contrapartida, notou-se uma relação do EDSS entre os sexos, sendo observado uma média na escala melhor entre as mulheres, com média de 4,1, do que os homens, com média de 5,6, assim como observado e destacado no estudo de Tilbery⁽⁶⁾.

Por outro lado, 92,8% dos pacientes possuem esse histórico de terapias prévias, sendo que, entre os medicamentos estudados, a mais utilizada foi o Betainterferon 1a (61,5%), independente do fenótipo, e o Acetato de Glatirâmer (46%), e as menos utilizadas foram Ocrelizumabe, Alemtuzumabe e Fingolimode (7,2%). Estando de

acordo com Errante et al⁽¹³⁾, que trouxe o Betainterferon, sendo o 1a com eficácia superior, e o Acetato de Glatirâmer como drogas modificadoras de doença de primeira linha.

Esse dado evidencia uma necessidade de modificação da droga em decorrência da progressão da doença e uma dificuldade de estabilizar o quadro clínico. Como destacado por Alvez et al e Angeloni et al⁽⁵⁾, ao citarem que o tratamento varia de acordo com a necessidade do paciente e a progressão da sua doença, o que faz com que muitas vezes o paciente passe por testes com diversos tratamentos até encontrar o mais adequado para ele.

Além disso, a utilização de Betainterferon 1a previamente pela grande maioria dos pacientes evidencia o que já foi destacado por Alves et al e Angeloni et al⁽⁵⁾, que é uma droga a ser considerada após a primeira crise. Ou seja, é uma medicação utilizada na fase inicial da doença e é capaz de melhorar em 50% a média de surtos e diminuir a progressão da doença, segundo Tilbery et al^(6, 17).

Por fim, é válido destacar que o presente estudo merece críticas, devido ao pequeno número da amostragem, e por tratar-se de método retrospectivo há limitações em não conseguir avaliar o paciente em caráter longitudinal. Contudo, compreende que a incidência da forma progressiva da doença é significativamente menor e destaca o longo período de doença da maioria dos pacientes. Assim espera-se contribuir para que a realidade da EM em Salvador e na Bahia, haja visto a inexistência de estudos que analisem pacientes com EM em centros privados. Portanto, a análise dos fenótipos evidenciou que 9 (90%) dos pacientes com a forma Primeiramente Progressiva e todos os pacientes com EM Secundariamente Progressiva tem histórico de terapia prévia, e ainda destaca-se que esses últimos tem um histórico rico em número de medicações já utilizadas. Tal dado pode evidenciar uma necessidade de uso de mais drogas e mudança de tratamento mais rápido decorrente da maior dificuldade de controlar a progressão da doença⁽⁷⁾.

Anexo 1 – Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, ou Escala Expandida do Estado de Incapacidade).

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelszejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre, Artmed, 2008. Capítulo "Escalas em Neurologia".

7 CONCLUSÃO

Este trabalho encontrou como perfil de maior incidência da Esclerose Múltipla Progressiva em um centro de referência privado em Salvador-BA (Clínica AMO) mulheres na 5^o década de vida, com 14 anos de doença, diagnóstico no início da 4^o década de vida. Além disso, analisou a DMD mais prescrita como Ocrelizumabe e o perfil progressivo da doença, que tem aumento da incapacidade com o passar dos anos de convívio da doença e o aumento da idade do paciente.

0 REFERÊNCIAS

1. Arruda WO, Scola RH, Teive HA, 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.
2. Alves BdCA, Angeloni RV, Azzalis LA, Pereira EC, Perazzo FF, Rosa PCP, et al. ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS DA DOENÇA. *Saúde e Meio Ambiente*. 2014
3. Tilbery CP, Mendes MF, Oliveira BESd, Thomaz RB, Kelian GR. TRATAMENTO IMUNOMODULATÓRIO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA. *Arq Neuropsiquiatria*. 2005.
4. De Oliveira EM, Annes M, Oliveira AS, Gabbai AA. [Multiple sclerosis. Clinical survey of 50 patients followed at the Ambulatory of Neurology UNIFESP-EPM]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(1):51-5.
5. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, et al. PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL. *Arq Neuropsiquiatria*. 2006.
6. Felipe E, Mendes MF, Moreira MA, Tilbery CP. [Comparative analysis of 2 clinical scales for clinical evaluation in multiple sclerosis: review of 302 cases]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2a):300-3.
7. Ferreira ML, Machado MI, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde L, Jr., Santos S, et al. [Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):1027-32.
8. Grzesiuk AK. [Clinical and epidemiologic characteristics of 20 patients with multiple sclerosis in Cuiabá-Mato Grosso, Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3a):635-8.
9. DANTAS IHS. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DAS FORMAS PROGRESSIVAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA DO CENTRO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA: ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ; 2021.
10. HAUSER, S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, v. 376, n. 3, p. 221-234, Jan 19 2017. ISSN 0028-4793.
11. Mendes MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP. [Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument in a Portuguese language]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):108-13.
12. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. [Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis]. *Arq*

- Neuropsiquiatr. 2003;61(3a):591-5.
13. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Cruz AM. [Box and block test of manual dexterity in normal subjects and in patients with multiple sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(4):889-94.
 14. Minguetti G. [Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: analysis of 270 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(3-a):563-9.
 15. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. [Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2b):460-6.
 16. Nassar Junior AP, Pignataro DS, Fuzaro MM, Tilbery CP. [Ethical issues in multiple sclerosis under physicians and patients point of view]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(1):133-9.
 17. Oliveira E, Souza N. Esclerose Múltipla. *Revista de Neurociências.* 1998.
 18. Paolo Ruggero Errante RRNF, Francisco Sandro Menezes Rodrigues. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão da literatura. UNILUS Ensino e Pesquisa. 2016.
 19. Tilbery CP MM, RB T, Oliveira BE KG, Busch R MP, P. C. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, Oliveira BE, Kelian GL, Busch R, Miranda PP, Caleffi P. *Arq Neuropsiquiatr [Internet].* 2005.
 20. MONTALBAN, X. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, v. 376, n. 3, p. 209-220, Jan 19 2017. ISSN 0028-4793
 21. Chaves MLF, Finkelszejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre, Artmed, 2008. Capítulo "Escalas em Neurologia"
 22. 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.