



Esclerose Múltipla: Dimensionando os impactos no ambiente ocupacional brasileiro

Nascimento, L.F, Kuriyama, S.N e Fidalgo-Neto, A.A.

Lista de abreviações

EM - Esclerose Múltipla

EMRR - Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMPP - Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EDSS - Escala Expandida do Estado da Incapacidade, do inglês *Expanded Disability Status Scale*

PcEM - Pessoa com Esclerose Múltipla

RM - Ressonância Magnética

SCI - Síndrome Clinicamente Isolada

SF - Sistema Funcional

Lista de tabelas e figuras

Tabelas

1. Critérios de inclusão e exclusão - página 5
2. Estratégia de busca do estudo - página 7
3. Fenótipos da EM conforme a classificação surto-progressão - página 18
4. Escala Expandida do Estado da Incapacidade - página 20
5. Critérios para a definição clínica da EMSP - página 24
6. Critérios de McDonald originais - página 26
7. Critérios de McDonald atualizados (2007) - página 29
8. Fatores prognósticos na Esclerose Múltipla - página 31
9. Distribuição de EDSS observada por Manouchehrinia, 2017 - página 37
10. Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla - página 42
11. Impactos da Esclerose Múltipla nas funções cognitivas - 45
12. Custos da Esclerose Múltipla conforme estudo e população - página 59
13. Benefícios concedidos pelo INSS para pessoas com Esclerose Múltipla no período de 2014-2018 - página 62
14. Característica dos benefícios temporários concedidos - página 64
15. Tempo de benefício para cada forma de filiação - página 65
16. Definições legais de deficiência conforme o decreto 3.298/99

Figuras

1. Fluxograma do processo de seleção de estudos para o relatório - página 6
2. Mapa da distribuição de incidência da Esclerose Múltipla - página 11
3. Representação de um oligodendrócito envolvendo neurônios - página 13
4. Associação da latitude com a vitamina D e a EM - página 17
5. O padrão de progressão da EMRR - página 22
6. Recomendações gerais de tratamento com MMDs na EM conforme consenso brasileiro - página 34
7. Tipos de custo na Esclerose Múltipla - página 56
8. O aumento dos custos e piora da qualidade de vida em função da incapacidade na Esclerose Múltipla - página 57
9. Benefícios temporários concedidos por idade - página 64
10. Benefícios temporários concedidos e sua média de duração - página 58
11. Aposentadorias concedidos por idade - página 66
12. Distribuição do número de benefícios concedidos por UF - página 66
13. Benefícios concedidos por faixa salarial - página 67
14. Relação entre status empregatício e o tempo de doença - página 68
15. Taxa de ocupação na Esclerose Múltipla - página 69
16. Fatores que facilitaram a manutenção do emprego- página 69

17. Fatores externos que levaram à saída das PcEM da força de trabalho - página 70
18. Fatores que facilitariam o retorno das PcEM ao trabalho - página 71
19. Fatores relacionados à Esclerose Múltipla que afetam a vida profissional - página 71
20. Consultas públicas realizadas pelo Conitec em 2018 - página 73
21. Medicamentos dispensados pelo MS para Esclerose Múltipla no período 2015-2017 - página 76
22. Mapa do Brasil com as associações de pacientes de EM - página 78

Sumário

Lista de abreviações	1
Lista de tabelas e figuras	2
Tabelas	2
Figuras	2
Sumário	4
Sobre a metodologia do estudo	5
A Esclerose Múltipla	10
Apresentações clínicas e bases bioquímicas	14
Esclerose múltipla remitente recorrente	19
Esclerose múltipla primária progressiva	22
Esclerose múltipla secundária progressiva	23
Diagnóstico	25
Prognóstico e tratamentos	29
A Pessoa com Esclerose Múltipla	36
Dados Epidemiológicos	36
A Pessoa com Esclerose Múltipla e o seu ambiente	38
Mobilidade	38
Mente e cognição	42
Outros aspectos que influenciam a relação com o ambiente	46
Necessidade de cuidadores e aspecto social	47
Os impactos da esclerose múltipla no Brasil	49
Os custos da Esclerose Múltipla	49
A esclerose múltipla e o aspecto ocupacional	61
Políticas públicas voltadas para a Pessoa com Esclerose Múltipla no Brasil	72
Considerações Finais	80
Referências	83

Sobre a metodologia do estudo

O estudo que você lerá aborda, dentro do contexto ocupacional, os impactos da Esclerose Múltipla (EM) na sociedade brasileira. O foco principal do estudo foi avaliar no ambiente ocupacional quais seriam esses impactos e as ramificações decorrentes deles. A Esclerose Múltipla, como você verá no estudo, é uma doença complexa que tem como uma de suas principais consequências a perda funcional (que pode tornar-se progressiva) associada a perda da bainha de mielina dos neurônios. Ela é predominantemente diagnosticada em pessoas jovens, com idade próxima dos 30 anos e que frequentemente estão no início ou em ascensão em suas carreiras. Devido à esta particularidade, o ambiente ocupacional torna-se um importante ponto de estudo para permitir a tomada de medidas que busquem garantir a autonomia e a capacidade produtiva da pessoa com Esclerose Múltipla.

Neste estudo, utilizamos um modelo metodológico misto, com parte dos dados obtidos através da realização de uma revisão sistemática da literatura científica nacional e internacional da última década, e outra parte dos dados provenientes de dados públicos nacionais.

Dos métodos utilizados, a revisão sistemática trata-se de um empreendimento de busca de dados científicos de maneira a eliminar o máximo dos vieses possíveis no momento da coleta de dados já existentes na literatura. Para tal finalidade, critérios definidos *a priori foram adotados* para que o levantamento bibliográfico fosse o mais imparcial possível. Estes critérios são:

1. Definir a(s) pergunta(s) do estudo.
2. Elaborar critérios de inclusão e exclusão para os artigos.
3. Elaborar uma estratégia de busca.
4. Buscar artigos em bases de dados de artigos científicos (Pubmed, Scielo, Embase, Cochrane, etc).
5. Selecionar artigos a partir dos coletados pela estratégia de busca, utilizando os critérios de inclusão e de exclusão.
6. Avaliar a qualidade dos estudos obtidos*
7. Analisar e interpretar os resultados dos estudos
8. Disseminar resultados

Realizando esses passos, um pesquisador provavelmente eliminará grande parte dos vieses associados à seleção de artigos para o embasamento de um estudo científico. Uma observação importante é que, conforme Uman (2011), a etapa de análise de qualidade dos estudos obtidos é mais adequada para revisões sistemáticas que estejam avaliando intervenções farmacológicas, não sendo tão adequada para estudos que avaliem intervenções não-farmacológicas ou estudos psicológicos. Na tabela 1 é possível ver as perguntas que o estudo buscou elucidar, assim como os critérios de inclusão e de exclusão dos artigos avaliados na elaboração deste estudo. Na tabela 2, está a estratégia de busca utilizada para a obtenção dos dados avaliados no estudo.

Tabela 1: Perguntas do estudo e critérios de inclusão e exclusão dos estudos	
Perguntas do estudo	Qual é o impacto da Esclerose Múltipla no ambiente ocupacional brasileiro? Quais as formas de diagnóstico e tratamento da doença? Quais foram os avanços tecnológicos recentes em tratamentos e diagnóstico? Qual é o impacto da jornada da doença na cadeia social e produtiva? Quais os impactos da doença no cotidiano do portador? Acesso à terapias e necessidades não atendidas? Quais são os impactos nos sistemas de seguridade social?
Critérios de Inclusão	Entre 2010 e 2019 Em humanos adultos Estudos clínicos, meta-análises, estudos multicêntricos, estudos observacionais, revisões e revisões sistemáticas
Critérios de Exclusão	Cartas ao editor, comentários Esclerose Múltipla não é o foco do estudo Avaliações específicas de medicamentos Validação de questionário Não relevante ao tema do estudo
Bases de dados	Pubmed, LILACS, Scielo

Utilizando a estratégia de busca, obtivemos **3275** artigos nas 3 bases de dados avaliadas em 15/06/2019. Destes artigos, foram selecionados preliminarmente **1049** artigos. A seleção final dos artigos ocorreu conforme o esquema na Figura 1. A partir dos artigos selecionados foi realizada a análise e interpretação dos resultados obtidos pelos estudos.

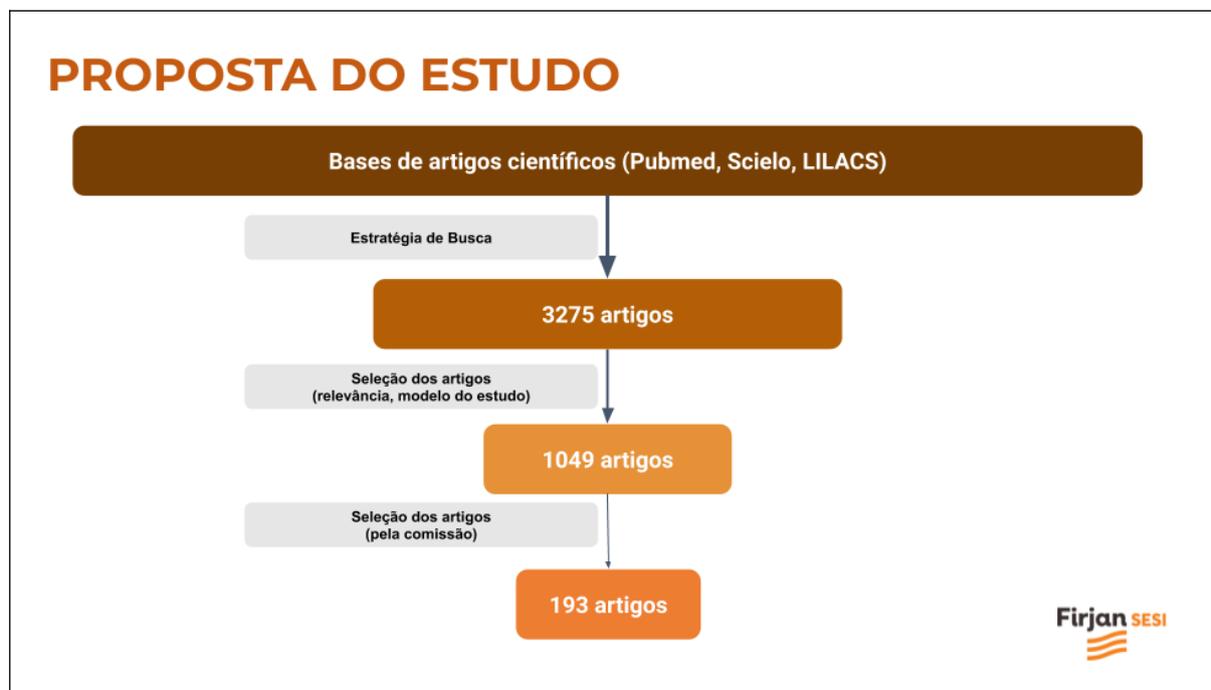


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para o relatório.

Avaliamos dados abertos oriundos do sistema de seguridade social. Em nosso estudo, avaliamos 7384 registros de benefícios concedidos à pessoas com Esclerose Múltipla no intervalo que corresponde a registros no período de janeiro/2014 até dezembro/2018. Estes registros incluem informações como sexo, idade, renda, localidade e UF, além do tipo de benefício concedido e sua duração.

O estudo foi dividido em 4 partes para melhor organização do conteúdo. Na primeira parte do estudo, discutiremos sobre a Esclerose Múltipla, com o objetivo de familiarizar o leitor com o contexto clínico, psicológico e social da doença e da pessoa com Esclerose Múltipla. Esta parte do estudo abordará as principais manifestações da Esclerose Múltipla, as opções de tratamento atuais, as alterações no estilo de vida e a relação do portador de esclerose múltipla com o seu ambiente.

Tabela 2: Estratégia de busca do estudo	
<p>Domínio 1 (Custo e Qualidade de Vida)</p>	<p>w:(<i>"Esclerose Múltipla"</i> AND (mh:(farmacoeconomia OR orçamentos OR dependência OR "Custos e Análise de Custo" OR "Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Modelos Econométricos" OR "Custos de Cuidados de Saúde" OR "Gastos em Saúde" OR "Qualidade de Vida" OR "quality-adjusted life years"))))</p> <p><i>"Multiple Sclerosis"</i> AND ((budgets[MeSH Terms]) OR (burden cost(s)[MeSH Terms]) OR (cost analysis[MeSH Terms]) OR (cost of illness[MeSH Terms]) OR (costing[MeSH Terms]) OR (economic(s) econometric models[MeSH Terms]) OR (expenditure(s) fee for service[MeSH Terms]) OR (health care costs[MeSH Terms]) OR (health expenditures[MeSH Terms]) OR (pharmacoeconomics[MeSH Terms]) OR (prescription fees[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms]) OR (quality-adjusted life years[MeSH Terms]) OR (time factor(s)[MeSH Terms]))</p>
<p>Domínio 2 (Emprego)</p>	<p>tw:(esclerose múltipla AND (mh:(absenteísmo OR emprego OR eficiência OR aposentadoria OR "Avaliação da Capacidade de Trabalho" OR "Tolerância ao Trabalho Programado" OR "Simplificação do Trabalho" OR "Ambiente de Trabalho" OR "Carga de Trabalho" OR "Readaptação ao Emprego" OR "Local de Trabalho" OR "Retorno ao Trabalho" OR "Direito ao Trabalho"))))</p> <p><i>"Multiple Sclerosis"</i> AND ((absenteeism[MeSH Terms]) OR (employment [MeSH Terms]) OR (employability[MeSH Terms]) OR (productivity[MeSH Terms]) OR (retirement[MeSH Terms]) OR (unemployment[MeSH Terms]) OR (work[MeSH Terms]) OR (work capacity evaluation[MeSH Terms]) OR (work change[MeSH Terms]) OR (work loss[MeSH Terms]))</p>
<p>Domínio 3 (Mortalidade e morbidade)</p>	<p>tw:(<i>"Esclerose Múltipla"</i> AND (mh:(<i>"Índice de Gravidade de Doença"</i> OR Morbidade OR Morte OR "Pessoas com Deficiência" OR "Licença Médica" OR "Anos de Vida Perdidos por Incapacidade" OR "mortalidade"))))</p> <p><i>"Multiple Sclerosis"</i> AND ((death and dying[MeSH Terms]) OR (disability[MeSH Terms]) OR (mortality[MeSH Terms]) OR (morbidity[MeSH Terms]) OR (severity of illness index[MeSH Terms]))</p>
<p>Domínio 4 (Cuidados e adaptações)</p>	<p>tw:(<i>"Esclerose Múltipla"</i> AND (mh:(<i>"Equipamentos Médicos Duráveis"</i> OR "Automóveis" OR "Condução de Veículo" OR "Estruturas de Acesso" OR "Previdência Social" OR "Serviço Social" OR "Assistência Pública" OR "Assistência de Longa Duração" OR "Assistência ao Paciente" OR "Sistemas Pré-Pagos de Saúde" OR "Seguro Saúde" OR cuidadores OR "Seguridade Social" OR "Avaliação da Deficiência" OR "Seguro por Invalidez"))))</p> <p><i>"Multiple Sclerosis"</i> AND ((assisted living[MeSH Terms]) OR (caregivers[MeSH Terms]) OR (carer cash[MeSH Terms]) OR (welfare[MeSH Terms]) OR (community services[MeSH Terms]) OR (disability evaluation[MeSH Terms]) OR (disability insurance[MeSH Terms]) OR (family group homes[MeSH Terms]) OR (health insurance[MeSH Terms]) OR (health maintenance organizations[MeSH Terms]) OR (husbands informal care[MeSH Terms]) OR (long-term care[MeSH Terms]) OR (Medicaid[MeSH Terms]) OR (Medicare[MeSH Terms]) OR (outreach programs[MeSH Terms]) OR (public assistance[MeSH Terms]) OR (social assistance[MeSH Terms]) OR (social care[MeSH Terms]) OR (social services[MeSH Terms]) OR (social security[MeSH Terms]) OR (social welfare[MeSH Terms]) OR (spouses welfare[MeSH Terms]) OR (services wives[MeSH Terms]) OR (accommodations[MeSH Terms]) OR (architectural accessibility[MeSH Terms]) OR (automobile(s)[MeSH Terms]) OR (automobile driving[MeSH Terms]) OR (automobile modification(s)[MeSH Terms]) OR (durable medical equipment[MeSH Terms]) OR (home modification(s)</p>

	<i>[MeSH Terms] OR (housing mobility aids[MeSH Terms] OR (motor vehicles transportation[MeSH Terms]))</i>
Domínio 5 (Políticas públicas)	<p><i>tw:("Esclerose Múltipla" AND (mh:("Política de Saúde" OR "Formulação de Políticas" OR "Política Pública" OR "Políticas Públicas de Saúde")))</i></p> <p><i>■"Multiple Sclerosis" AND ((Health Policy[MeSH Terms]) OR (Policy Making[MeSH Terms]) OR (Public Policy[MeSH Terms]))</i></p>

Na segunda parte do estudo, iremos contextualizar as dificuldades associadas à Esclerose Múltipla no ambiente ocupacional. Serão contrastados dados disponíveis na literatura e dados obtidos por nós com a finalidade de dimensionar a empregabilidade, o impacto social e as implicações socioeconômicas da doença.

Na terceira parte do estudo, iremos nos voltar para o levantamento do contexto atual das políticas públicas no país voltadas para o cuidado da EM. Serão discutidas as principais políticas envolvidas na assistência do portador de Esclerose Múltipla e em como elas afetam a vida destes indivíduos.

A quarta e última parte levantará, a partir das informações obtidas no estudo, questionamentos acerca do estado atual do quadro dos pacientes de EM no Brasil. Estes *insights* têm como finalidade auxiliar os interessados no estudo a visualizar e se posicionar quanto a situação ocupacional dos portadores de EM no Brasil.

A Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, caracterizada pela perda da bainha de mielina dos neurônios (desmielinização), frequentemente associada aos neurônios da matéria branca do sistema nervoso. As principais lesões se concentram nos neurônios da medula, cerebelo e dos nervos ópticos. Embora a Esclerose Múltipla seja considerada uma doença rara, é a principal doença neurológica a atingir jovens adultos no mundo (Redjak, Jackson & Giovannoni, 2010). A doença é observada em indivíduos cuja idade é distribuída em uma ampla faixa, com média no momento do diagnóstico de 28,2 anos. Recebe importante influência de fatores genéticos e ambientais, sendo a localização geográfica e a exposição à luz solar alguns dos fatores que mais se correlacionam com a ocorrência da Esclerose Múltipla em um grupo ou população.

Estudos em bancos de dados de pacientes mostram que a doença apresenta padrões de progressão dos sintomas bem definidos e similar em diversos pacientes. Tais padrões também demonstram que a Esclerose Múltipla tende a reduzir a expectativa de vida e aumentar a mortalidade daqueles que a possuem, elevando a Esclerose Múltipla à um problema de saúde pública (Hurwitz, 2011).

Atualmente, duas principais teorias tentam explicar os motivos pelo qual a doença ocorre:

I) A **hipótese da higiene** (ou “hipótese da privação microbiana”) que postula que na sociedade moderna ocorre uma baixa exposição à patógenos durante a primeira infância que leva à um aumento no risco de doenças imunomoduladas na vida adulta como a Esclerose Múltipla (Wendel-Haga & Celius, 2017);

II) A **hipótese do gradiente da latitude**, que postula que a Esclerose Múltipla está associada à bandas geoepidemiológicas onde a incidência de Esclerose Múltipla varia conforme a latitude. A proximidade dos polos está associada à uma maior incidência de EM nestas faixas. (Simpson Jr e colaboradores, 2011; Taylor e colaboradores, 2010)

Apesar destas duas hipóteses predominantes, também existem dados que sugerem outras possibilidades explicativas, como infecções virais pelos vírus da família *herpesviridae* estarem associadas ao desenvolvimento de condições que

favorecem o aparecimento da Esclerose Múltipla (Olival e colaboradores, 2013). Consequente desta diversidade de hipóteses plausíveis, a doença ainda não é completamente caracterizada unicamente como uma doença neurológica de caráter degenerativo, autoimune ou até como uma doença viral latente/persistente a despeito da vasta literatura científica sobre o tema (Milo & Kahana, 2010).

Esta dificuldade na caracterização é produto da heterogeneidade da doença, que gera dados conflitantes sobre as causas da Esclerose Múltipla: enquanto estudos falham em correlacionar parâmetros associados à exposição à patógenos na infância (como o número de irmãos, a exposição à animais ou estar matriculado em uma creche) à incidência de Esclerose Múltipla, outros dados validam a hipótese higiênica ao relacionar a correlação entre o histórico de infecção por helmintos ou pela bactéria *H.pylori* à uma ocorrência menor de Esclerose Múltipla (Wendel-Haga & Celius, 2011).

O mesmo é observado pelos estudos que avaliam a hipótese do gradiente da latitude, onde a relação também não é clara: enquanto existem dados que corroboram que a Esclerose Múltipla está associada à latitude, países em regiões de latitude similares (Estados Unidos, Espanha, Japão e China, por exemplo) possuem grandes variações na incidência de Esclerose Múltipla entre seus habitantes (Simpson Jr e colaboradores, 2011; Browne e colaboradores, 2013; Fig 2). Assim, é prudente discutirmos a Esclerose Múltipla como uma doença imunomodulada de causas multifatoriais.

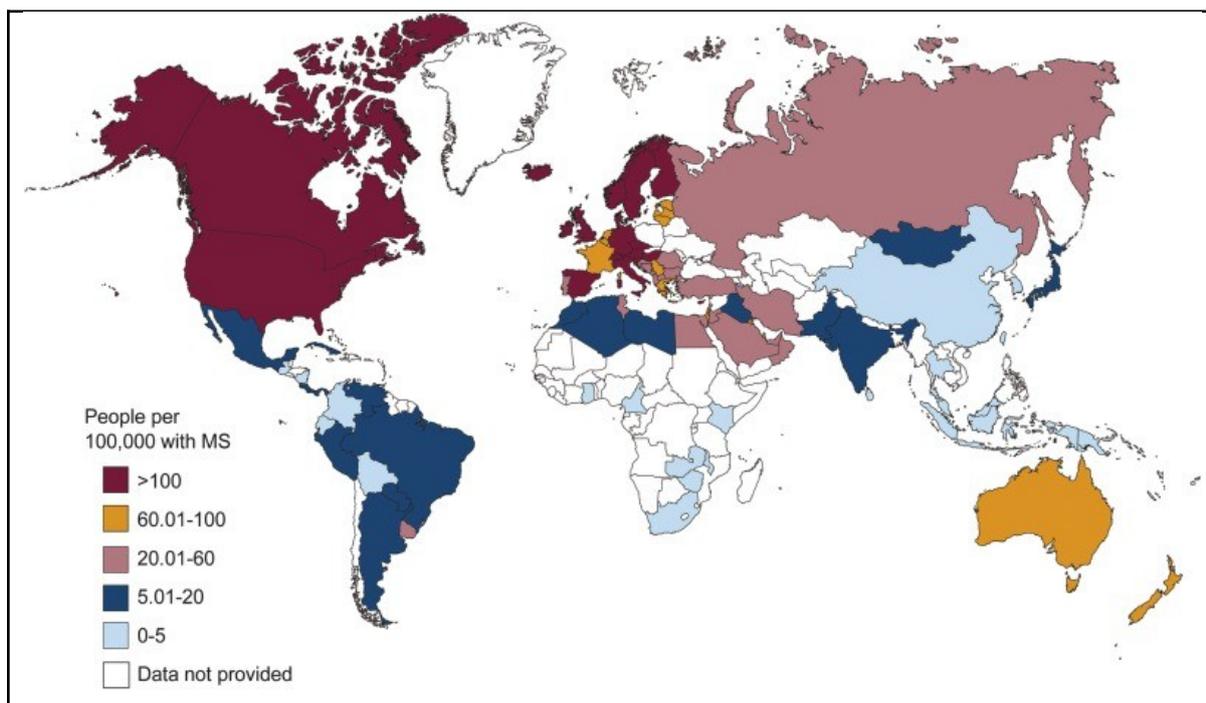


Figura 2: Mapa de distribuição de incidência de EM. Adaptado de Browne e colaboradores, 2011.

Na Esclerose Múltipla, ocorre um processo inflamatório que tem como produto final o dano na bainha de mielina dos neurônios. Este processo ocorre predominantemente nas células da matéria branca do sistema nervoso e pode causar a perda de função dos neurônios que foram afetados conforme a doença progride (Alvarado e colaboradores, 2015; fig. 3). Devido à natureza inespecífica dos processos inflamatórios generalizados, as lesões podem ocorrer em sítios difusos de dano à bainha de mielina, o que tem como consequência o amplo quadro de sintomas sofridos pela pessoa com Esclerose Múltipla (PcEM).

Dentre os principais sintomas relatados pelas pessoas que convivem com a doença estão (Cavenaghi e colaboradores, 2017; Brola, Mitosek-Szewczyk & Opara, 2014) :

- Dores neuropáticas;
- Nevralgias e cefaleias
- Sensação de dormência (parestesias) ou perda de sensação
- Perda de equilíbrio

- Problemas associados ao trato urinário e gastrointestinal, como constipação e incontinência urinária.
- Fadiga
- Alterações no raciocínio e memória

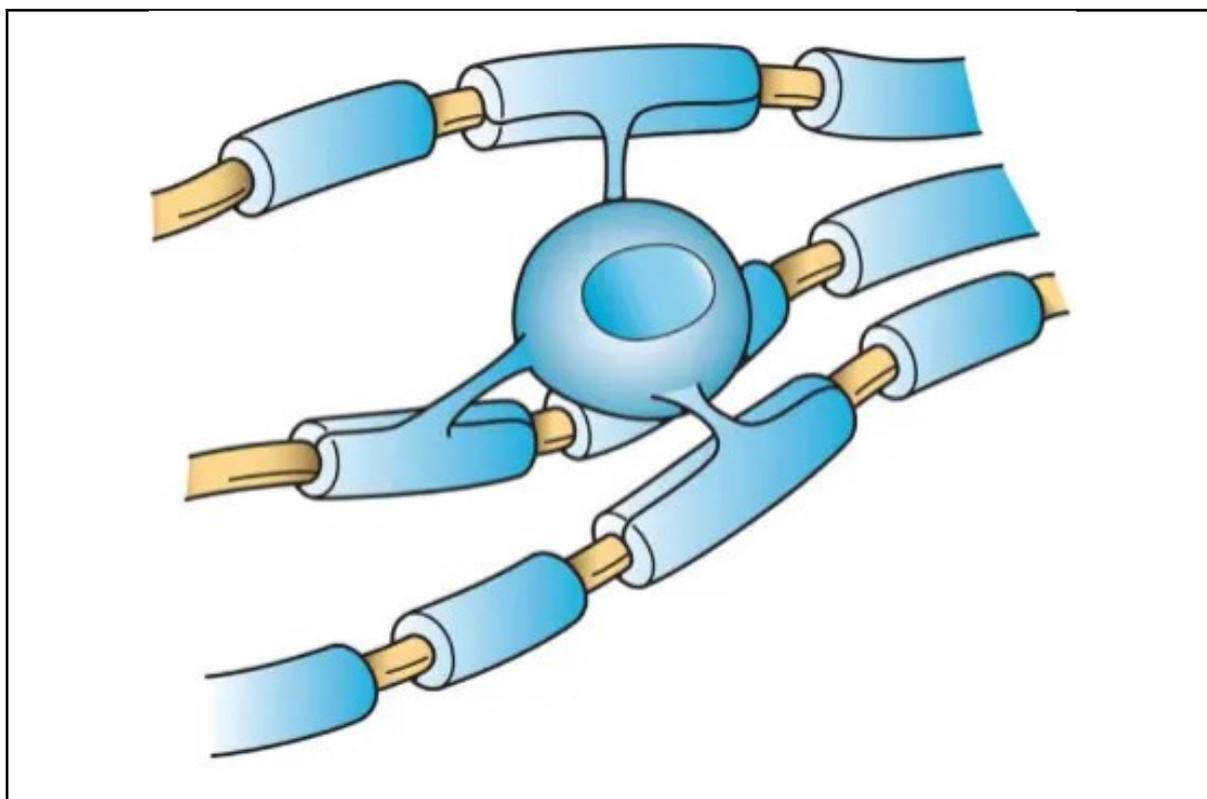


Figura 3: Representação de um oligodendrócito envolvendo neurônios adjacentes. Arte por Holly Fischer em licença Creative Commons 3.0.

Conseqüentemente, os impactos da doença são muitos e afetam não somente o indivíduo que convive com a doença, mas atingem também seus familiares e a sociedade como um todo. Pessoas com Esclerose Múltipla apresentam risco elevado para doenças como depressão e ansiedade (Marrie e colaboradores, 2015) e também observam uma redução de sua participação social em atividades ao ar livre e nas esferas doméstica e lúdica (Ben Ari Shevil e colaboradores, 2014). Um dos grandes desafios para as PcEM são as dificuldades para se manterem na força de trabalho, com esta população apresentando taxas de desemprego maiores que a população em geral (Moore e colaboradores, 2013; Van Dijk e colaboradores, 2016). Também são atingidos seus cuidadores, que devido à

complexidade de sintomas da EM, se envolvem por mais tempo no cuidado da PcEM (Buchanan, Radin & Huang, 2010) e têm suas vidas modificadas prática e emocionalmente em torno do tratamento e do cuidado à pessoa com Esclerose Múltipla (Appleton e colaboradores, 2018).

Na Esclerose Múltipla, observa-se o aumento dos custos indiretos, oriundos da perda de capacidade produtiva da pessoa que vive com a doença e seus impactos na cadeia produtiva das pessoas que realizam o cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla. Este custo pode ser contabilizado por até 47% dos custos associados com a doença (Wundes e colaboradores, 2010). No Brasil, os custos diretos, que envolvem a obtenção de cuidados médico-hospitalares e outros cuidados podem chegar a até 90% dos custos envolvidos no cuidado da EM (da Silva e colaboradores, 2016).

A seguir, explicaremos os fundamentos bioquímicos por trás dos sintomas e complicações da doença assim como discorreremos sobre as apresentações clínicas da Esclerose Múltipla. Desta forma, esperamos que ao fim do capítulo o leitor seja capaz de compreender melhor como a Esclerose Múltipla afeta aqueles que convivem com ela.

Apresentações clínicas e bases bioquímicas

A Esclerose Múltipla, uma doença que atinge o sistema nervoso, é caracterizada através da ocorrência de processo inflamatório que resulta na destruição da bainha de mielina dos neurônios; estruturas responsáveis pelo isolamento elétrico dos neurônios com conseqüente aumento da velocidade de condução dos impulsos nervosos. As conseqüências destes danos às bainhas de mielina são diversas, pois dependem de quais neurônios foram afetados (Markowitz, 2013). Por conta desta característica, a EM é uma doença com importante heterogeneidade nas suas manifestações clínicas.

Na Esclerose Múltipla, ocorre uma disfunção imunológica associada ao dano aos oligodendrócitos, que são células especializadas do sistema nervoso responsáveis pela produção da bainha de mielina e que usam esta estrutura para envolver o corpo dos neurônios vizinhos. Na sequência de eventos que levam ao dano na Esclerose Múltipla, um processo inflamatório inespecífico acidentalmente identifica os oligodendrócitos como alvos imunológicos através da possível similaridade estrutural a uma molécula antigênica. Conseqüente deste erro de

identificação, células T do sistema imunológico são ativadas e atacam o complexo oligodendrócito-bainha de mielina. Ao serem ativadas, as células T e os oligodendrócitos envolvidos iniciam a liberação de espécies reativas de oxigênio e moléculas pró-inflamatórias, como as citocinas IL-beta e TNF-alfa, que promovem dano oriundo do stress oxidativo sobre as bainhas de mielina (Markowitz, 2013; Flores-Alvarado, 2015; Zindler & Zipp, 2010).

Este tipo de dano leva à formação de lesões no tecido que são tipicamente observadas na análise e diagnóstico da Esclerose Múltipla. Este processo inflamatório presente nas lesões inicia um ciclo de caráter auto propagativo que tem como produto final o dano à bainha de mielina dos neurônios nas regiões atingidas. A natureza deste mecanismo bioquímico aponta para a redução no processo oxidativo e/ou inflamatório como um importante alvo no processo de mitigação e tratamento dos sintomas da Esclerose Múltipla (Popescu, 2013).

Através da análise dos tecidos afetados, foram obtidos dados que sugerem a existência de quatro padrões imunopatológicos nas lesões observadas na Esclerose Múltipla. Estes padrões podem estar por trás dos mecanismos que promovem dano à bainha de mielina. Nos padrões denominados I e II, o dano à bainha de mielina é mediado pelas células T do sistema imunológico (no padrão I) ou pelas células T associadas à anticorpos (no padrão II). Nos padrões denominados III e IV, as lesões sugerem o envolvimento disfuncional dos oligodendrócitos, cuja disfunção aparenta ser um artefato remanescente de um dano associado à uma infecção viral ou mediada por toxina (Lucchinetti, 2000).

Estes padrões foram consistentes entre lesões observadas na mesma pessoa, porém, heterogêneos entre pessoas diferentes observadas no estudo. Isto é, se a análise das lesões de uma pessoa demonstrava o padrão tipo I, não se observava outros padrões diferentes na mesma pessoa, porém, pessoas diferentes apresentavam padrões diferentes. Estes dados apontam para a possibilidade de que a Esclerose Múltipla seja uma doença bioquimicamente heterogênea e que diversos mecanismos etiológicos possam estar envolvidos no processo que inicia o processo inflamatório mencionado anteriormente que culmina nos danos às bainhas de mielina.

Independente do mecanismo pelo qual a perda da bainha de mielina ocorre, o entendimento da comunidade médica e científica é que a susceptibilidade à

Esclerose Múltipla é multifatorial e que seus fatores de risco incluem fatores genéticos e ambientais.

Dentre os fatores genéticos, é importante a associação da doença com a distribuição familiar: a ocorrência de Esclerose Múltipla é mais frequente entre gêmeos homozigóticos em relação a gêmeos dizigóticos, irmãos e meio irmãos. Também é observado que mesmo entre parentes diretos, a incidência de Esclerose Múltipla é vinte vezes maior que em comparação com a população em geral (Markowitz, 2013).

O mapeamento genômico de populações demonstra que alterações na região HLA do cromossomo 6 está relacionada com a ocorrência da Esclerose Múltipla (Redjak, Jackson e Giovannoni, 2010). Estas alterações são mais prevalentes em populações europeias, cujo padrão migratório correlaciona-se com as regiões de relativa prevalência global (vide figura 2). No entanto, apesar do potencial dos fatores genéticos em explicar a Esclerose Múltipla, existem mais de 100 *locus* genéticos polimórficos associados à Esclerose Múltipla. Todos possuem uma pequena probabilidade de estarem ativos em pessoas com Esclerose Múltipla e, até hoje, nenhum candidato genético foi associado diretamente à um desfecho clínico na Esclerose Múltipla (Jokubaitis & Butzkueven, 2016).

Dentre os fatores ambientais, é importante a associação da Esclerose Múltipla com baixos níveis de vitaminas A e D, a obesidade e o uso de tabaco uma vez que a existência de alterações nestes fatores é relevante na incidência da Esclerose Múltipla (Fragoso, 2014).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, sintetizada na pele, fígado e rins (em sequência) quando a pele entra em contato com radiação ultravioleta do tipo B ou com a luz solar e possui diversos efeitos biológicos, dentre eles capacidade anti-inflamatória e antiproliferativa. Estudos demonstram que a hipovitaminose D está correlacionada positivamente com a Esclerose Múltipla, pois a vitamina D é associada à imunomodulação no processo de maturação das células T do sistema imunológico (Pakpoor & Ramagopalan, 2014; Pierrot-Deseilligny, 2009). A produção de vitamina D é um fator associado à localização geográfica: pessoas em regiões de altas latitudes (regiões mais próximas aos pólos) apresentam baixa concentração de vitamina D sérica e baixo grau de exposição à luz solar (fig. 4). A sua importância é notada a partir de dados que sugerem que a suplementação de vitamina D possui

efeitos importantes na mortalidade em PcEM: Em um estudo sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com Esclerose Múltipla, foi observado uma redução de até 17.06% nos grupos que faziam uso de vitamina D em relação àqueles que não o faziam (Grant, 2011).

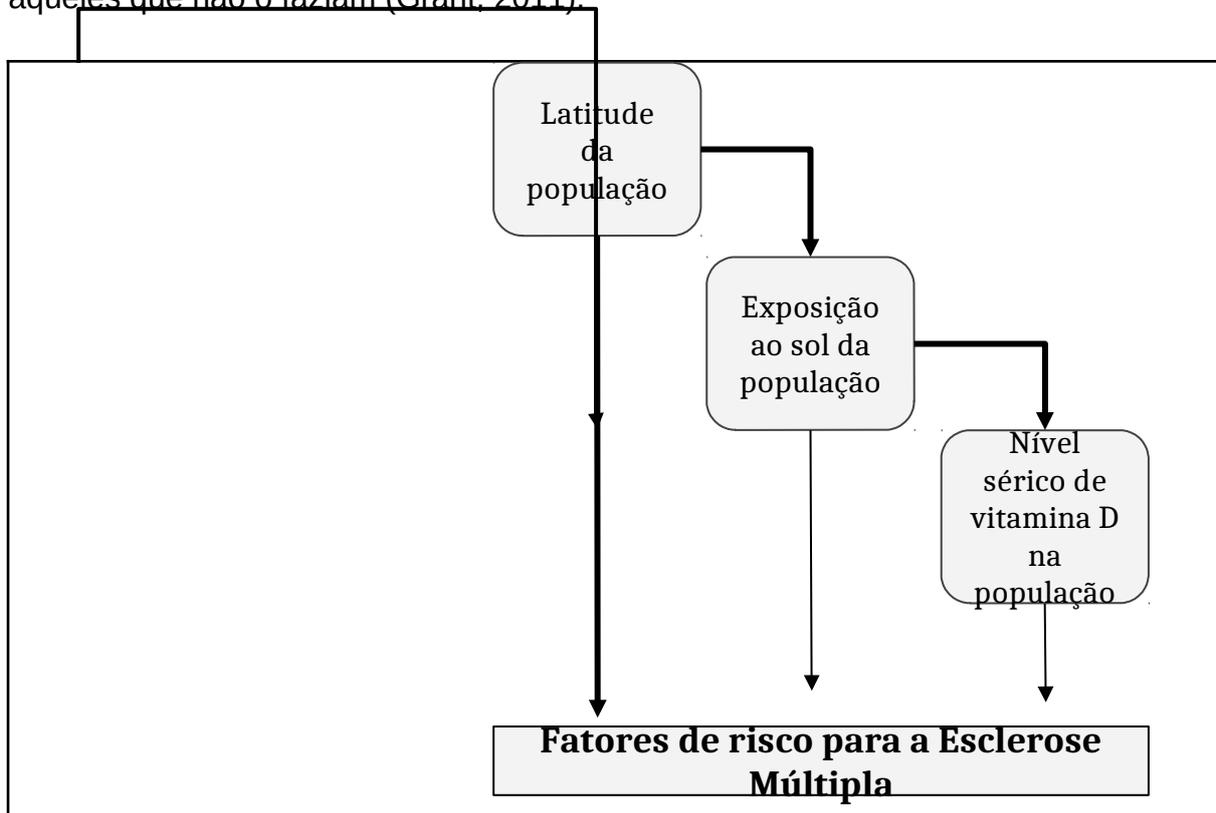


Figura 4: Associação da latitude com a vitamina D e a EM. Adaptado de Pierrot-Deseilligny, 2009

A vitamina A também é uma vitamina relacionada com a Esclerose Múltipla. A hipovitaminose A é uma condição que está associada à uma pior progressão de doença (Fragoso, 2014). Estipula-se que isto ocorra uma vez que a vitamina A está envolvida nos processos de formação de células T, assim como a vitamina D, e também está associada aos processos de reconstrução da bainha de mielina, com efeito positivo na recuperação do processo inflamatório (Bitarafan e colaboradores, 2015).

Similarmente, a obesidade também está relacionada com a Esclerose Múltipla, com a obesidade infantil sendo um fator de risco para a ocorrência da doença em momentos tardios, com o processo inflamatório mediado pelas adipocinas (Guerrero-Garcia e colaboradores, 2018).

A insuficiência venosa cerebrospinal crônica, embora não seja um fator genético ou ambiental, também está associada com a EM. Em um estudo que avaliou a relação da presença desta condição com a incidência da doença, foi

observado uma incidência 13 vezes maior em relação a indivíduos saudáveis. Neste caso, a hipoperfusão cerebral é considerada um fator de risco para a EM (Morovic & Zamboni, 2012).

A combinação de fatores ambientais e genéticos contribuem para a dificuldade na caracterização dos motivos que levam ao desenvolvimento da Esclerose Múltipla, o que ressalta a natureza multifatorial da doença.

A Esclerose Múltipla se manifesta de maneiras diferentes conforme o fenótipo da doença e estes fenótipos (ou subtipos) da Esclerose Múltipla são caracterizados pelo seu posicionamento em um modelo de 2 eixos, representados pela existência de progressão de doença (progressivo) e pela ocorrência de surtos (remitente-recorrente). A doença ainda pode estar num estado ativado ou inativado, diferenciado pela ocorrência de novos surtos ou o aparecimento/crescimento de lesões em relação à ausência destes parâmetros (Lublin, 2014; tabela 4).

Tabela 3: Fenótipos da EM conforme a classificação surto-progressão

	Sem surtos	Com surtos
Sem progressão	<i>Esclerose Múltipla Benigna</i>	<i>Esclerose Múltipla Remitente Recorrente</i>
Com progressão	<i>Esclerose Múltipla Primária Progressiva</i>	<i>Esclerose Múltipla Secundária Progressiva</i> <i>Esclerose Múltipla Progressiva Remitente</i>

Assim, a Esclerose Múltipla se manifesta em três subtipos principais:

- I) *Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR)*;
- II) *Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)*;
- III) *Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)*.

Na EMRR, o dano ocorre em surtos e apresenta remissão quase completa ao fim dos surtos. É o tipo mais prevalente de Esclerose Múltipla, acumulando aproximadamente 85% dos casos da doença no momento do diagnóstico. Por sua vez, na EMPP, o dano ocorre continuamente e tem como consequência a piora progressiva dos sintomas. Por fim, a EMSP é considerada uma possível evolução do curso natural da EMRR, onde a pessoa com Esclerose Múltipla evolui com piora progressiva dos sintomas associada à surtos de doença (Confavreux & Vukusic, 2006; Orbach e colaboradores, 2012).

Existe ainda um subtipo mais raro, a Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente, que ocorre em menos de 5% dos pacientes e que é caracterizada por um perfil progressivo com exacerbações, porém sem períodos de remissão, que não abordaremos neste bloco.

A esclerose múltipla é frequentemente avaliada através da escala expandida do status de incapacidade, a EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), elaborada em 1983 por Kurtzke (Kurtzke, 1983). A EDSS avalia 8 domínios, chamados sistemas funcionais, graduados de 0 - que é a capacidade funcional normal - até 6 - comprometimento funcional máximo. Por sua vez, a escala é pontuada através da avaliação dos sistemas funcionais e varia de 0, onde não há comprometimento funcional, até 10, onde o comprometimento é total (morte).

Em muitos dos estudos que serão mencionados no relatório, a pontuação na EDSS será mencionada como forma de avaliar a capacidade funcional dos pacientes estudados. A tabela 5 exhibe os sistemas funcionais e a EDSS em tradução livre para o português brasileiro. A ferramenta não foi oficialmente traduzida para o português brasileiro e a tradução a seguir não passou pela validação da ferramenta.

Esclerose múltipla remitente recorrente

Como a mais prevalente manifestação da Esclerose Múltipla, a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente apresenta os mesmos mecanismos patológicos que as demais manifestações da Esclerose Múltipla. Este fenótipo da doença é, como o nome sugere, caracterizado pela alternância entre relapsos e remissão dos sintomas da Esclerose Múltipla.

Tabela 4: Escala Expandida do Estado de Incapacidade	
EDSS	Características
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)
1	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)

3	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).
4	Deambulação plena até 500 m sem ajuda ou descanso, auto suficiente em uma rotina de 12 horas num dia (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
4.5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
5	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
6	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
7	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere-se da cadeira para a cama (equivalentes são combinações com mais de 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
8	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
10	Morte por Esclerose Múltipla

Frequentemente, seu início é observado após a ocorrência de uma síndrome clinicamente isolada (SCI), que é definida como um evento clínico que envolve algum acometimento do sistema nervoso central. A síndrome é clinicamente compatível com um episódio de desmielinização e é um dos primeiros eventos que podem levar ao diagnóstico da Esclerose Múltipla. A ocorrência de uma SCI possui viés de gênero, com risco relativo maior para mulheres em relação aos homens (Dobson, Ramagopalan & Giovannoni, 2011). Os eventos mais bem definidos para uma SCI são neurite óptica, mielite parcial e disfunções do tronco ou do cerebelo.

Uma SCI pode estar num estado ativo ou inativo e é identificada através do estudo da imagem de ressonância magnética (Lublin, 2014).

Estima-se que, dentre aqueles que apresentaram um episódio de uma SCI, cerca de 82% destes indivíduos podem evoluir para a forma Remitente Recorrente da Esclerose Múltipla quando observadas lesões clinicamente silenciosas na avaliação por ressonância magnética. Nos que não apresentam lesões na ressonância, a taxa de conversão é de 21% (Fisniku e colaboradores, 2014).

Dados demonstram também que cerca de 1/3 dos pacientes que apresentam sua primeira SCI já apresentaram sintomas sugestivos de desmielinização prévia antes da ocorrência deste evento. É observado, através de ressonância magnética, que alguns pacientes apresentam sequelas de danos associados à desmielinização prévia no momento de uma SCI. Isto aponta para a hipótese de que a SCI seja a culminação de um dano desmielinizante prévio. A identificação precoce de lesões associadas à ocorrência de uma SCI é um fator relacionado a este fenótipo da Esclerose Múltipla (Gout e colaboradores, 2011).

Na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, os sintomas ocorrem através de surtos, onde a atividade inflamatória é exacerbada e células do sistema imunológico cruzam a barreira hematoencefálica potencializando o processo inflamatório e o dano às bainhas de mielina. Estes surtos de atividade inflamatória então cedem e o indivíduo possui remissão completa em grande parte dos surtos (Doshi e Chataway, 2017; fig 5).

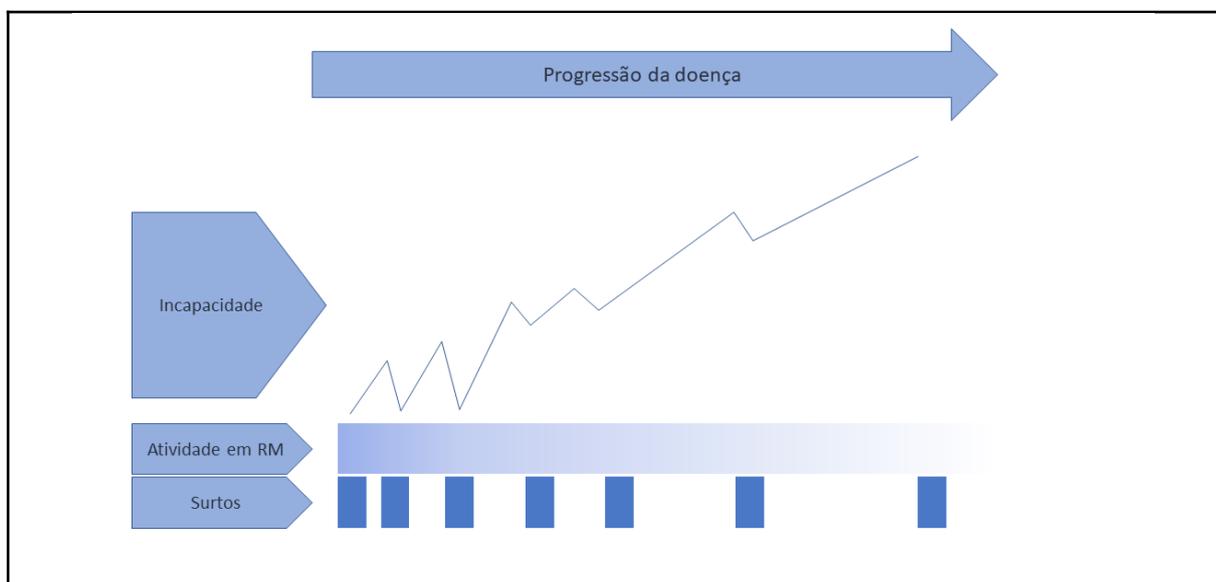


Figura 5: O padrão de progressão da EMRR. Adaptado de Doshi e Chataway, 2017.

Apesar da remissão dos sintomas, a EMRR pode deixar sequelas ao fim dos surtos incompletamente remidos que cumulativamente levam à progressão da disfunção associada à desmielinização neuronal. O dano prolongado associado ao processo inflamatório leva à alterações permanentes como atrofia tanto nas regiões ricas em matéria cinza quanto nas ricas em matéria branca. Em alguns casos, a EMRR pode progredir para uma forma com perfil de progressão da disfunção, a EMSP (De Stefano e colaboradores, 2010; Doshi e Chataway, 2017).

O avanço dos tratamentos disponíveis tem melhorado a qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla. No caso da EMRR, estudos demonstram que a adesão ao tratamento reduz a Taxa de Remissão Anualizada (TRA), que é uma medida elaborada para medir a frequência dos eventos de remissão de EMRR, e quanto menor seu valor, melhor. Observa-se também, independente do tratamento utilizado, uma redução na TRA conforme novos estudos são elaborados em relação aos estudos de anos anteriores, o que indica uma melhoria nos tratamentos disponíveis (Inusah e colaboradores, 2010).

Esclerose múltipla primária progressiva

A forma primária progressiva é menos comum que a remitente recorrente, contabilizando cerca de 10-15% dos casos de Esclerose Múltipla no momento do diagnóstico. Também conta com um perfil de sintomas e progressão completamente diferente do padrão de surtos e remissão da EMRR. Na EMPP, observa-se um perfil de doença em que não ocorrem surtos, porém o dano aos oligodendrócitos segue continuamente, culminando num curso de doença caracterizado pela perda de função progressiva (Gajofatto, Turatti e Benedetti, 2017).

Enquanto em surtos de EMRR observam-se sintomas como neurite óptica, alterações no tronco cerebral ou cerebelo e síndromes parciais da medula espinhal, na EMPP são mais comuns manifestações como paraparesias espásticas, síndromes da medula espinhal e alterações de visão. Também apresenta um viés de gênero menor (aproximadamente 1:1, com uma leve predominância no sexo masculino) e um início de sintomas mais tardio, com média próxima dos 40 anos (Rice e colaboradores, 2013).

Conseqüentemente, o diagnóstico da EMPP possui diferenças importantes em relação ao diagnóstico da EMRR. Na EMPP são observadas lesões em múltiplas regiões do cérebro na avaliação por ressonância magnética por alterações

na visualização em T2 e T1 (lesões em T2). A existência destas lesões na EMPP pode ser um fator preditivo para a progressão da doença (Bodini, 2011).

Na EMPP, grande parte dos pacientes atinge um platô de progressão, onde os sintomas da doença se estabilizam, embora existam pacientes no qual a progressão é constante. A base patológica para a EMPP parece estar mais proximamente relacionada ao dano neuronal consequente da perda da bainha de mielina e à atrofia das regiões atingidas pelo processo inflamatório. Desta forma, avalia-se que na EMPP o dano continuado à bainha de mielina e aos neurônios esteja por trás da progressão de doença na Esclerose Múltipla, seja na EMPP ou na EMSP (Hurwitz, 2009, Tallantyre, 2009; Doshi 2017).

Esclerose múltipla secundária progressiva

Ocorrendo como uma progressão da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, a EMSP é uma das manifestações possíveis da Esclerose Múltipla e está associada à piora de prognóstico da doença. Apesar de normalmente ocorrer a remissão dos sintomas, em pacientes que apresentam a forma remitente-recorrente algumas sequelas podem permanecer ao fim dos surtos incompletamente remidos que, cumulativamente, levam à progressão da disfunção associada à desmielinização neuronal. Em alguns casos, a EMRR pode progredir para a EMSP (Doshi e Chataway 2017; DeStefano e colaboradores, 2011).

O dano prolongado associado ao processo inflamatório leva à alterações permanentes como atrofia tanto nas regiões ricas em matéria cinza quanto nas ricas em matéria branca. Logo, o diagnóstico da EMSP é difícil e está associado à piora ao longo do tempo da funcionalidade da pessoa que apresentava o padrão da EMRR. Em geral, por conta disto, a EMSP é diagnosticada de maneira retrospectiva levando em conta a piora do paciente (Lublin, 2014).

Estudos de coorte têm demonstrado que o tempo médio de conversão de um paciente que apresenta o subtipo EMRR para um paciente que apresenta um padrão EMSP está entre 15 e 19 anos a partir do momento do diagnóstico (Lublin e colaboradores⁽²⁾, 2014; Weinshenker e colaboradores, 1989). Além disso, demonstram que a EMSP está associada à manutenção da piora dos sintomas. Estipula-se que a EMSP pode ser definida através dos critérios expressos na tabela abaixo (Lorscheider e colaboradores, 2014; tabela 6):

Tabela 5: Critérios para a definição clínica da EMSP

	EDSS < 6	EDSS >= 6
EDSS inicial	>=4	
Progressão de EDSS	1 ponto a mais sem ocorrência de novos surtos	0.5 pontos a mais sem ocorrência de novos surtos
Alterações funcionais piramidais	Presentes	
Sustentabilidade de progressão	Presente por mais de 3 meses	

Adaptado de Lorscheider J, Defining secondary progressive multiple sclerosis

Na EMSP, observa-se uma vulnerabilidade da matéria branca aos danos sustentados da Esclerose Múltipla. Um estudo aponta que, nos pacientes que evoluíram para o padrão EMSP, eram observadas lesões hipodensas em regiões ricas em matéria branca, como o *corpus callosum* e o trato corticoespinal. Tais dados sugerem a possibilidade da predisposição de progressão para a EMSP em indivíduos com EMRR (Fili e colaboradores, 2011).

Assim, a EMSP pode ser descrita como uma possível complicação do curso natural da progressão da EMRR, caracterizada pela progressão dos sintomas, como na EMPP, mas associadas à presença de surtos como os da EMRR.

Diagnóstico

A Esclerose Múltipla possui um perfil de sintomas difusos, dependentes da localização espaço-temporal das lesões promovidas pelo processo inflamatório associado à desmielinização. Histologicamente, as lesões causadas pela Esclerose Múltipla, independentemente do subtipo, são caracterizadas pela presença de placas de desmielinização. A histologia destas placas variam conforme o estágio do processo inflamatório e se dividem essencialmente em 6 estágios: inflamação, quebra da mielina, astrogliose, dano aos oligodendrócitos, neurodegeneração e perda axonal, e remielinização. Placas ativas são encontradas nos primeiros 3 estágios e são mais comumente no subtipo recorrente-remitente da Esclerose Múltipla em relação às placas crônicas. Nas placas crônicas, observam-se os 2 penúltimos estágios do processo inflamatório, além deste tipo de lesão ser mais comumente encontrada nos subtipos progressivos da Esclerose Múltipla em relação às placas ativas. No entanto, ambos os tipos de placas costumam estar presentes em pessoas com Esclerose Múltipla (Popescu, 2013).

O diagnóstico da Esclerose Múltipla se baseia no achado por diagnóstico de imagem associado à história clínica do paciente e à achados laboratoriais. Particularmente, avalia-se a ocorrência de síndromes clinicamente isoladas e de progressão de disfunção ao longo do tempo (Rejdak, Jackson & Giovannoni, 2010). Estes achados clínicos e por imagem buscam evidenciar a presença de lesões dispersas espacial e temporalmente que indiquem a natureza do processo. Dentre os achados clínicos, a ressonância magnética, a análise do fluido cerebrospinal e a análise dos potenciais evocados são importantes dados para fomentar o diagnóstico da Esclerose Múltipla (Matas e colaboradores, 2010; Bermel & Naismith, 2015; Filippi & Rocca, 2015; Huss e colaboradores, 2016).

Na prática clínica, o diagnóstico da Esclerose Múltipla é norteado pelos critérios de McDonald. A ferramenta foi elaborada em 2001 como produto final de um painel internacional sobre Esclerose Múltipla e tinha como finalidade substituir critérios diagnósticos mais antigos, como os critérios de Poser e de Schumacher. A ferramenta inicial clarificou definições sobre o que constitui um surto de Esclerose Múltipla, sobre a mensuração do intervalo entre surtos e sobre quais critérios constituem anormalidade nos parâmetros avaliados para o diagnóstico da Esclerose Múltipla (Ressonância Magnética, Fluido Cerebrospinal, Potencial Evocado Visual) e em seguida define critérios diagnósticos com base nestas definições (McDonald, 2001). A ferramenta passou por revisões em 2005, 2010 e 2017, que é a revisão mais atualizada atualmente.

Na versão atual, os critérios levaram em consideração o avanço na distinção de síndromes clínicas e doenças com sobreposição de critérios diagnósticos com a Esclerose Múltipla, como a Neuromielite Óptica e a Síndrome Clinicamente Isolada, além de atualizar os critérios de diagnóstico de imagem com base nas recomendações elaboradas pelo consenso MAGNIMS, que se baseou nos avanços tecnológicos das últimas técnicas em diagnóstico por imagem, particularmente em ressonância magnética (Filippi et al, 2016).

Comparada com a iteração original, os critérios abordam conceitualmente definições de termos como síndrome clinicamente isolada, os cursos naturais da doença, disseminação espacial e temporal e sobre diversos subtipos de lesões encontradas na Esclerose Múltipla. Ademais, ressalta a noção de validade intercultural da ferramenta e os resultados obtidos na revisão prévia, de 2010.

Fornece, com base nestes achados, uma revisão dos critérios definidos previamente (Thompson et al, 2017). A tabela 7 elenca os critérios elaborados em 2001 e nos permite comparar com a sua revisão mais atual, na tabela 7, ambas traduzidas livremente.

Tabela 6: Critérios de McDonald originais	
Apresentação clínica	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões</i>	Nenhum
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de uma lesão</i>	Disseminação espacial demonstrada por ressonância magnética ou duas ou mais lesões detectadas em ressonância magnética consistentes com EM associado ao resultado positivo na análise de fluido cerebroespinal ou aguardar novos surtos afetando um novo sítio
<i>Um surto; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões</i>	Disseminação temporal demonstrada por ressonância magnética ou a ocorrência de um segundo surto
<i>Um surto; Evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monosintomática, SCI)</i>	Disseminação espacial demonstrada por ressonância magnética ou duas ou mais lesões consistentes com EM associado ao resultado positivo na análise do fluido cerebroespinal e disseminação temporal demonstrada por ou a ocorrência de um segundo surto
<i>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM</i>	Resultado positivo na análise do fluido cerebroespinal e disseminação espacial, demonstrada por: 1) 9 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 da avaliação de RM do cérebro ou, 2) 2 ou mais lesões na medula espinhal ou, 3) 4-8 lesões cerebrais e uma lesão na medula espinhal ou PEVs anormais associados à 4-8 lesões cerebrais ou menos de 4 lesões cerebrais associados à uma lesão na medula espinhal demonstrada por ressonância magnética ou progressão contínua por 1 ano.

Os critérios de McDonald têm se mostrado importantes no diagnóstico precoce da Esclerose Múltipla. Dados demonstram que a utilização dos critérios de McDonald atualizados permitem identificar precocemente pessoas que desenvolveram Esclerose Múltipla cerca de 2 anos antes do diagnóstico pelos critérios prévios. No estudo, observou-se que 82,5% dos indivíduos acompanhados atendiam aos critérios de McDonald revisados cerca de 1-4 anos antes de atender os critérios previamente vigentes (Gaetani, 2018). O atraso do diagnóstico representa um fator de prognóstico ruim, uma vez que o dano inflamatório atua por

um tempo prolongado em relação àqueles que iniciam o tratamento precocemente (Fernández e colaboradores, 2010; Scalfari e colaboradores, 2010). Dados demonstram que a utilização dos critérios de McDonald permitiram a postergação da evolução clínica de pacientes que apresentaram uma SCI, assim como permite a redução da TRA em pacientes com EMRR em relação àqueles que tiveram o diagnóstico mais tarde (Fernández e colaboradores, 2010).

Em outras palavras, o diagnóstico adequado através dos critérios de McDonald permite às pessoas que possuem risco ou eventos clínicos associados à desmielinização conseguir iniciar o tratamento de maneira precoce, garantindo assim melhores resultados e prognóstico de tratamento

Tabela 7: Critérios de McDonald atualizados (2017)	
Apresentação clínica	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
Em indivíduos que apresentaram uma SCI ou surto	
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões ou Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica de surto prévio envolvendo lesão em diferente sítio</i>	Nenhum
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica de uma lesão</i>	Disseminação espacial demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Mais um surto afetando um sítio diferente do sistema nervoso central ou ; 2) Uma ou mais lesões na sequência T2 em ressonância magnética típicas de EM em duas ou mais áreas do sistema nervoso central nas regiões periventricular, cortical, justacortical, infratentorial ou medula espinhal
<i>Um surto; Evidência clínica de duas ou mais lesões</i>	Disseminação temporal, demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Ocorrência de outro surto ou ; 2) Presença simultânea de lesões ativas e inativas típicas de EM em ressonância magnética ou novas lesões na sequência T2 em ressonância magnética comparada à avaliação inicial ou ; 3) Presença de bandas oligoclonais na análise de fluido cerebrospinal
<i>Um surto; Evidência clínica de uma lesão</i>	Disseminação espacial, demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Outro surto afetando um sítio diferente do sistema nervoso central

	<p>2) Uma ou mais lesões na sequência T2 em ressonância magnética em duas ou mais áreas do sistema nervoso central.</p> <p>e</p> <p>Disseminação temporal, demonstrada por ao menos um destes critérios:</p> <p>1) Ocorrência de outro surto ou;</p> <p>2) Presença simultânea de lesões ativas e inativas típicas de EM em ressonância magnética ou novas lesões na sequência T2 em ressonância magnética comparada à avaliação inicial ou;</p> <p>3) Presença de bandas oligoclonais na análise de fluido cerebrospinal</p>
Em indivíduos com progressão continuada desde o início dos sintomas	
<p><i>1 ano de progressão de doença (retrospectiva ou prospectiva)</i></p>	<p>Disseminação espacial demonstrada por:</p> <p>1) 1 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 em ressonância magnética típicas de EM ou;</p> <p>2) 2 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 em ressonância magnética na medula espinhal ou;</p> <p>3) Presença de bandas oligoclonais no fluido cerebrospinal</p>

Apesar do importante papel dos critérios de McDonald no diagnóstico da Esclerose Múltipla, existem fatores de confundimento e outras doenças que devem ser consideradas, como a Neuromielite Óptica, que também é uma doença desmielinizante e que já foi considerada parte do espectro das manifestações da Esclerose Múltipla. Deve-se considerar também a existência de um conjunto de doenças infecciosas que podem simular sintomas e achados clínicos próximos aos da Esclerose Múltipla. Como exemplo temos os sintomas observados nas manifestações extra hepáticas do vírus da hepatite C, nas infecções por vírus da família *herpesviridae* ou nas infecções por citomegalovírus (da Rocha e colaboradores, 2013).

Somados à dificuldade de diagnóstico, que exige evidências clínicas sugestivas de EM associadas à presença de evidências objetivas em imagem ou análise de fluido cerebrospinal, a relativa raridade da Esclerose Múltipla dificulta a consideração da Esclerose Múltipla como possibilidade diagnóstica nos primeiros

momentos, podendo atrasar o diagnóstico e afetando negativamente o tratamento (Fernández e colaboradores, 2010; Gout, 2011).

Prognóstico e tratamentos

Como visto anteriormente, a ocorrência de uma SCI é um evento que demarca um importante ponto na história natural da Esclerose Múltipla. Dados estimam que a conversão de pacientes que apresentaram uma SCI para a Esclerose Múltipla é de cerca de 60% (Kuhle, Disanto e Dobson, 2015), e dentro destes a conversão ocorre numa faixa de 2 à 5 anos, com aproximadamente metade destes ocorrendo nos primeiros dois anos (Miller, 2012). Assim, a ocorrência de uma SCI é um importante fator prognóstico para o desenvolvimento da Esclerose Múltipla em indivíduos sadios.

Dentro destes fatores, Tintore *et al* (2015) avaliou um universo de 686 pacientes que apresentaram uma SCI e realizou uma análise multivariada dos fatores prognósticos para a conversão de uma SCI em Esclerose Múltipla ou para o preenchimento dos critérios de McDonald e o tempo de uma SCI até a evolução para um EDSS 3. Seus dados demonstraram que: 1) o número de lesões observadas em ressonância magnéticas estava fortemente associado à conversão para a EM; 2) a presença de bandas oligoclonais na análise do fluido cerebrospinal estava associada com a conversão; 3) que a idade também estava correlacionada com o risco maior de conversão da SCI, com indivíduos mais jovens sob maior risco de conversão. Os mesmos fatores prognósticos também eram válidos para a progressão até o EDSS 3, com diferenças na idade, onde indivíduos mais velhos apresentaram menor risco de progressão e na intensidade com a qual o número de lesões afetava o prognóstico. É importante notar que o início precoce da terapia reduziu tanto a chance de conversão quanto a chance de progressão observadas no estudo (Tintore, 2005).

Em revisão, Mowry e Renoux levantaram, em dois estudos independentes, um conjunto de fatores prognósticos a serem considerados na Esclerose Múltipla. Os fatores elencados abordavam as seguintes dimensões: clínica, demográfica, ambiental, biológica, genética e quanto ao curso de doença nas Esclerose Múltipla (Mowry, 2011; Renoux, 2011).

Dentre os fatores clínicos e demográficos levantados, a ocorrência de novos ataques nos primeiros cinco anos está associada à progressão de doença para um

EDSS 6, assim como para a conversão para EMSP a partir da EMRR. Tal dado foi observado por Hampshire-Araújo e colaboradores em seu estudo sobre pacientes com Esclerose Múltipla maligna. Observou-se que idade está associada com a severidade dos surtos e a recuperação destes: Quanto mais jovem a pessoa com Esclerose Múltipla, mais intensos e severos são o primeiro e segundo surtos, no entanto, conforme a idade aumenta, pior é a recuperação pós surto inicial. Avaliou-se que a etnia também influencia a forma como a EM se manifesta: em negros, a EM era associada à presença de lesões multifocais dispersas em regiões envolvidas com o controle motor. Conseqüentemente, quando ocorre progressão da doença, esta população apresenta maior incidência de deficiências em relação aos brancos e hispânicos. Os hispânicos por sua vez apresentam uma TRA maior que as outras etnias (Hampshire-Araújo e colaboradores, 2017).

Na análise em ressonância magnética, correlaciona-se ao prognóstico de piora de doença o achado clínico de maior volume de lesões na sequência T2 em ressonância magnética em relação àqueles que com menor volume. Também observa-se a correlação de lesões encontradas na medula espinhal com a progressão de piora no EDSS.

Considerando os dados ambientais, observa-se que a deficiência de vitamina D está associada a uma frequência maior de relapsos, assim como a suplementação de vitamina D reduz, em análises caso-controle, o risco de surtos na Esclerose Múltipla (Mesliniene e colaboradores, 2013). Mowry também relatou que a associação entre o stress físico e psicológico são importantes fatores prognósticos para a ocorrência de surtos e que a vacinação e a ocorrência de infecções podem estar associadas com a ocorrência de surtos (Mowry, 2011).

Finalmente, Mowry também observou que o curso clínico inicial da EM está associada com a sua evolução: nos pacientes que apresentaram múltiplos surtos nos primeiros anos apresentaram pior evolução de doença, assim como a recuperação incompleta estava associada com piora dos sintomas. Na EM o tratamento precoce está associado à um melhor prognóstico clínico, reduzindo o número de surtos e a TRA, o surgimento de novas lesões e a piora da disfunção.

O Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla é um documento elaborado pela Academia Brasileira de Neurologia e serve para orientar a prática médica no tratamento da Esclerose Múltipla. O documento considera

fatores prognósticos similares aos supracitados e estão disponíveis na tabela 9 (Marques e colaboradores, 2018).

Tabela 8: Fatores prognósticos de pior progressão na Esclerose Múltipla
Características demográficas
Sexo masculino
Idade > 40 anos no início
Etnia negra ou latina
Características clínicas
Surtos severos (surtos associados à piora >1 ponto na escala de EDSS ou a piora de 2 pontos ou mais em qualquer sistema funcional, ou surtos que requeiram internação hospitalar, ou surtos que requeiram o uso de corticosteróides ou outros tratamentos para fase aguda)
Surtos multifocais, especialmente se afetam funções motores, cerebelares, cognitivas ou de controle de esfíncteres
Surtos debilitantes (surtos com recuperação parcial ou incompleta)
Surtos frequentes nos primeiros 2-5 anos após início de sintomas ou intervalos curto entre surtos
Acumulação acelerada de incapacidade relacionada à surtos (Ex.: Alcançando o EDSS \geq 3 em menos de 3 anos)
Características em RM
Alta carga de doença no início dos sintomas (volume elevado de lesões em leitura T2 na ressonância magnética, lesões na leitura T1 sugestiva de “buracos negros”, sinais precoces de atrofia cerebral, lesões infratentoriais e lesões da medula espinhal)
Evidência de atividade no acompanhamento clínico (ex.: Novas ou crescentes lesões na leitura T2 na ressonância magnética, ou lesões realçadas por gadolínio)

Tabela 9: Fatores de prognóstico piorado na EM

No Brasil, o tratamento é majoritariamente norteado por dois documentos: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que é um documento fornecido pelo SUS para orientar o tratamento da Esclerose Múltipla dentro do sistema de saúde e o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla, elaborado em 2018 pela Academia Brasileira de Neurologia para orientar a prática médica no tratamento da Esclerose Múltipla. A Esclerose Múltipla não tem cura e, considerando a natureza inflamatória por trás da doença, os tratamentos buscam controlar sua progressão e sintomas e podem ser categorizados em três grupos: Medicamentos para o tratamento das exacerbações/surtos, medicamentos modificadores de doença (MMDs) e medicamentos sintomáticos (Hart & Bainbridge, 2016).

No primeiro grupo, os medicamentos visam controlar o processo inflamatório agudo que promove a exacerbação dos sintomas através da desmielinização. Nesta

categoria, estão incluídos medicamentos anti-inflamatórios corticosteróides orais ou intravenosos em alta dose. Em grávidas, é preconizado o uso de imunoglobulinas, que são consideradas seguras para esta população.

O segundo grupo de medicamentos considera medicamentos cujos alvos estão associados à modificação dos fatores que levam ao processo inflamatório, como a modulação da resposta de células e moléculas do sistema imunológico. Este grupo é conhecido como medicamentos modificadores de doença (MMDs) e são umas das principais ferramentas do tratamento para a Esclerose Múltipla a longo prazo (Hart & Bainbridge, 2016; Happe, 2013). A sua escolha envolve diversos fatores para cada caso, pois a resposta a estes medicamentos possui importante variabilidade individual (Laroni e colaboradores, 2017; Milo, 2015), particularmente no que tange à tolerância ao tratamento. Independentemente do medicamento, o início precoce do tratamento com MMDs está associado à redução dos surtos e à estabilização dos sintomas da Esclerose Múltipla (Fazekas e colaboradores, 2010).

O tratamento de sintomas é multidisciplinar e se vale do uso de medicamentos como a Amantadina para o manejo de sintomas como a fadiga. Nesta categoria, as intervenções não-farmacológicas visam restaurar ou preservar o estado funcional, social e emocional da pessoa com Esclerose Múltipla. Terapia ocupacional e exercício tem se mostrado eficazes no manejo dos sintomas e na manutenção da autonomia dos indivíduos (Hart & Bainbridge, 2016; Negahban, Rezaie e Goharpey, 2013; Carter e colaboradores, 2014; Dodd e colaboradores, 2011).

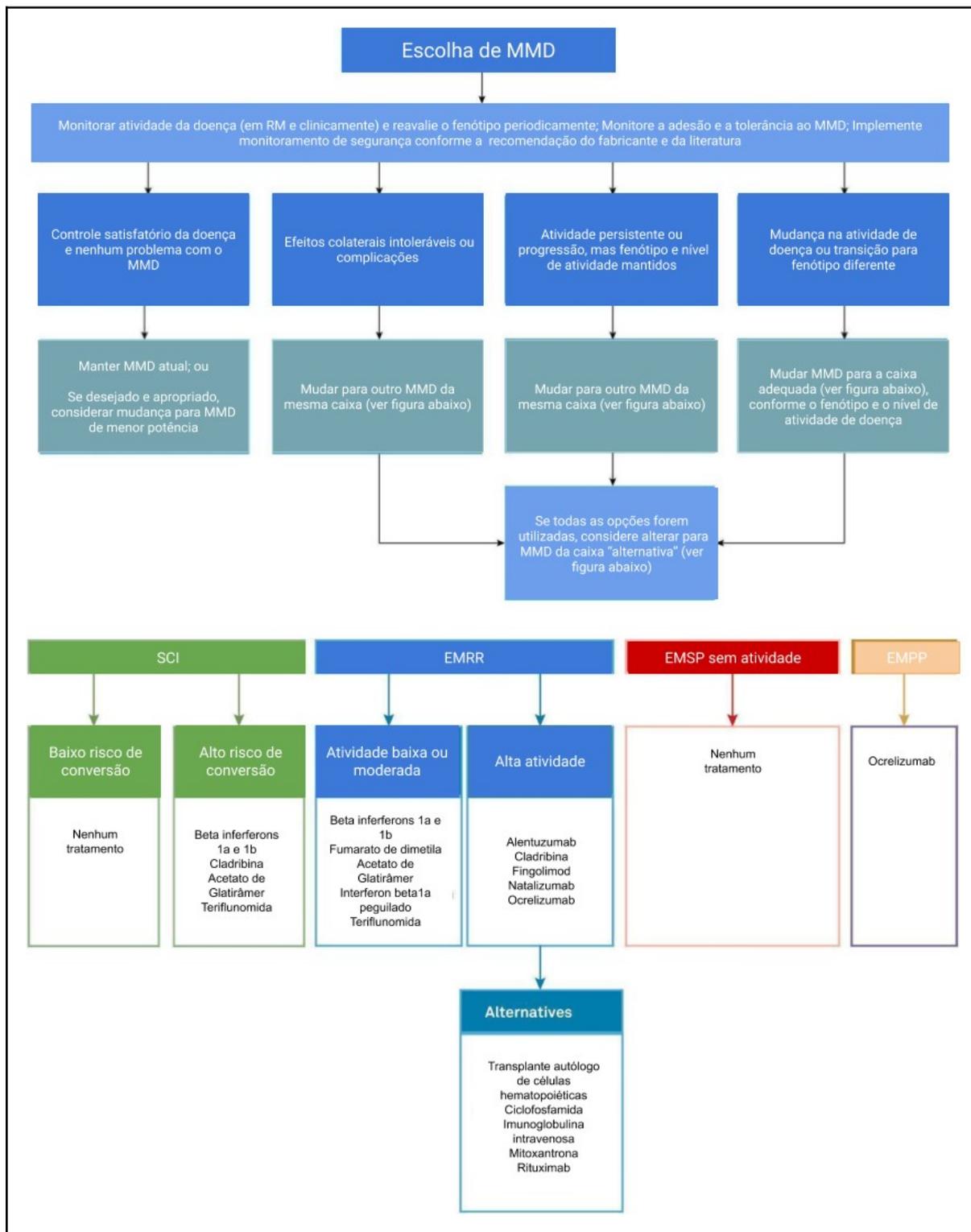


Figura 6: Recomendações gerais de tratamento com MMDs na EM conforme consenso brasileiro

O PCDT mais atual define quatro linhas de tratamento para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente e Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, atualmente não abrangendo o tratamento da Esclerose Múltipla Primária Progressiva. Conforme o PCDT, os medicamentos para cada linha são:

- Na primeira linha, estão os medicamentos **Glatiramer, Teriflunomida** e as **Betainterferonas**. Também se considera o uso da Azatioprina como opção nos pacientes que não apresentaram boa adesão às formas parenterais.
- Na segunda linha estão os medicamentos da primeira linha, caso estes não tenham sido tentados, além de **Fingolimode** e **Fumarato de Dimetila** em casos de falha terapêutica ou resposta clínica sub-ótima.
- Na terceira linha, está previsto o uso de **Fingolimode**, caso este não tenha sido utilizado na primeira linha.
- Na quarta e última linha, está o **Natalizumabe**, que só deve ser utilizado após falha terapêutica às linhas anteriores ou intolerância ao Fingolimode.

Em comparação com o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla, podemos destacar duas diferenças importantes: 1) enquanto o PCDT se baseia em linhas de tratamento, o consenso trabalha com o tratamento direcionado à EM de baixa/moderada atividade e alta atividade, indicando MMDs diferentes para cada caso. O documento também contempla o tratamento da EMPP. Também sugere outros tipos de terapias, como o transplante autólogo, em caso de falha terapêutica às terapias propostas. Além disso, o consenso considera uma gama maior de tratamentos possíveis, incluindo medicamentos mais modernos como **Alentuzumabe, Claribidina, Natalizumabe** e **Ocrelizumabe**. Referente ao último, o consenso indica seu uso no tratamento da EMPP por ser o único medicamento aprovado para esta indicação, porém ressalva que a recomendação do seu uso deve ser considerada caso a caso após a pesagem dos seus riscos em relação aos benefícios.

Pode-se relevar a gama limitada de tratamentos considerados pelo PCDT ao se considerar o seu papel estratégico como documento norteador do tratamento da Esclerose Múltipla no âmbito do SUS, o que implica na escala de custos ao adotar novos medicamentos cujos benefícios podem ser iguais ou não superiores aos tratamentos vigentes.

A Pessoa com Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla atinge cerca de 2.3 milhões de pessoas, conforme estudo realizado pela Federação Internacional pela Esclerose Múltipla (MSIF, *Multiple Sclerosis International Foundation*; Browne 2014). O estudo publicado em 2014 foi o último censo global sobre a Esclerose Múltipla. Somente no Brasil, segundo o último levantamento que realizado pela ABEM em colaboração com o estudo da MSIF, foi estimado que 35 mil brasileiros convivem com a doença (ABEM, 2013).

Assim, compreender a realidade da pessoa com Esclerose Múltipla envolve não somente listar os sintomas e manifestações da doença, mas também compreender as profundas mudanças causadas na vida das pessoas com Esclerose Múltipla e das pessoas que convivem com ela em todas as esferas.

Esta seção se dedicará a descrever algo próximo a uma “persona” de uma pessoa com Esclerose Múltipla, assim como trará de dados epidemiológicos descritivos e estudos que avaliem o aspecto psicossocial da pessoa com EM.

Dados Epidemiológicos

A Esclerose Múltipla é uma doença relativamente rara. Um levantamento realizado pela equipe do grupo responsável pelo *Global Burden of Disease* em 2016, avaliou a prevalência da Esclerose Múltipla em relação à série histórica iniciada em 1990. No momento da publicação do estudo 2.221.188 pessoas possuíam Esclerose Múltipla globalmente, o que representava um aumento de 10,4% em relação ao número de pessoas em 1990. A maior parte destas pessoas estavam em regiões de alta renda como América do Norte, Europa Ocidental e Australasia. Este valor implica em uma taxa de ocorrência global de aproximadamente 33 casos por cada 100.000 pessoas, com uma variação de 140 casos para cada 100mil pessoas na América do Norte até 2.1 casos para cada 100mil pessoas na África Subsaariana (Browne, 2014).

Outros estudos também reportam distribuições similares de pessoas com Esclerose Múltipla no globo, atribuindo a possível variação geográfica também à desigualdade de recursos disponíveis para o diagnóstico e tratamento da Esclerose Múltipla (Browne, 2014; Koch-Henriksen,2010).

A Esclerose Múltipla é desproporcionalmente prevalente em mulheres, com uma relação aproximada de 2 mulheres com Esclerose Múltipla para cada homem que apresenta a doença. Em meta-análise foi observado que a idade média em que a Esclerose Múltipla era descoberta era de 35.1 anos, sendo que o diagnóstico em mulheres tem média de 34.9 anos, enquanto nos homens a média de idade no diagnóstico era de 36.1 anos (Magyari, 2016).

Em um estudo que visou relacionar a capacidade funcional com a idade da pessoa com Esclerose Múltipla, observou-se a seguinte distribuição do EDSS numa população de 26.058 pessoas com Esclerose Múltipla (Manouchehrinia,2017):

Tabela 9: Distribuição de EDSS observada por Manouchehrinia, 2017

Pontuação no EDSS	Número de pessoas (% do total)
0-2.5	11070 (42,49 %)
3.0 - 4.0	4955 (19,02 %)
4.5 - 6.0	4719 (18,10 %)
6.5 - 8	4627 (17,76 %)
8.5 - 10	687 (2,63 %)

Adaptado de Manouchehrinia, Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age, 2017

Ou seja, conforme a distribuição observada no estudo, a maioria das pessoas com Esclerose Múltipla se encontram num estado de capacidade funcional elevado, necessitando de muito pouco auxílio para gerenciar sua rotina. Estudos similares realizados no Brasil também corroboram com estas observações, com relatos de avaliações da EDSS com pontuações majoritariamente inferiores à 4, onde a incapacidade ainda está no patamar baixo a moderado (Lana-Peixoto e colaboradores, 2012; Negreiros e colaboradores, 2015; Ribeiro e colaboradores, 2011).

Em geral, a maior parte das pessoas que convivem com a Esclerose Múltipla apresentam o fenótipo remitente recorrente e receberam seu diagnóstico em uma intervalo de, aproximadamente, 5 à 10 anos atrás (Ribeiro e colaboradores, 2011; Manouchehrinia,2017; Borü e colaboradores, 2018; Ojeda e colaboradores, 2013;

Koutsouraki e colaboradores, 2010). Ademais, a doença atinge pessoas da etnia caucasiana com maior frequência do que etnias mongolóides, como os ameríndios, e do que negros (Negrotto e colaboradores, 2018; Aguirre-Cruz e colaboradores, 2011).

A Pessoa com Esclerose Múltipla e o seu ambiente

Mobilidade

Conforme o que foi discutido acima, a Esclerose Múltipla é uma doença com uma grande variabilidade de sintomas e com potencial para promover alterações significativas no estilo de vida dos indivíduos que convivem com ela.

Anteriormente, falamos sobre a Escala Expandida do Estado da Incapacidade, a EDSS, e como ela era utilizada no acompanhamento e na mensuração da incapacidade na Esclerose Múltipla. Podemos, ao relembrar a EDSS, categorizar alguns pontos chaves para marcar a progressão da incapacidade na doença. Em particular, a chegada ao EDSS 3 representa o fim das disfunções leves, com acometimento moderado em ao menos um dos sistemas funcionais. Por sua vez, a chegada ao EDSS 6 reflete o início da necessidade de tecnologias assistivas como bengalas ou muletas.

Em um estudo que avaliou a marcha em pessoas com Esclerose Múltipla, Kalron observou que indivíduos com pontuações no EDSS entre 0 e 3,5 não apresentam diferenças significativas na marcha. Porém, conforme a pontuação no EDSS aumentava, a variação entre o tamanho do passo, suporte em caminhada e tempo do passo aumentava. No grupo de pessoas com Esclerose Múltipla apresentaram passos inconsistentes na marcha, representando uma deterioração da capacidade de mobilidade conforme a Esclerose Múltipla avança (Kalron, 2016).

Existem outras alterações na capacidade funcional que podem não ser refletidas pela EDSS. Em um estudo que acompanhou a evolução da incapacidade na Esclerose Múltipla, foram comparadas as ferramentas EDSS e a TFIM (*Total Functional Independence Measure*, Medida Total da Independência Funcional), que avalia a independência funcional em atividades como o autocuidado, transferências cama-cadeira e atividades que envolvem o raciocínio. Foi observado que, apesar da progressão da Esclerose Múltipla, em alguns pacientes a EDSS permanecia igual enquanto eram observadas alterações na TFIM. Os dados obtidos pelo estudo sugerem que a EDSS, embora esteja fortemente correlacionada com a piora da

capacidade na Esclerose Múltipla, pode não ser tão sensível em identificar perdas funcionais em atividades rotineiras (Rabadi & Vincent, 2013).

Estas alterações trazem desafios que devem ser contornados ou superados na organização do ambiente em que a pessoa com Esclerose Múltipla vive. Em um estudo sobre o risco de quedas em um centro de reabilitação, pacientes com Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson ou pós Acidente Vascular Cerebral (AVC) foram acompanhados durante o período de estudo quanto a ocorrência de quedas. Dentre os grupos estudados, os pacientes com Esclerose Múltipla foram o segundo grupo com maior incidência de quedas (Beghi e colaboradores, 2018). Em outro estudo, foram acompanhadas 148 pessoas com Esclerose Múltipla com pontuações do EDSS que variaram de 3.5 à 6.5 durante um ano para avaliar o risco de queda. Dentre as 148 pessoas acompanhadas, 70.27% (104 indivíduos) registraram a ocorrência de 672 quedas, com cerca de metade destas relatando que caíram mais de uma vez durante o período do estudo. O estudo avaliou como fatores de risco para quedas na Esclerose Múltipla problemas associados à incontinência, o uso de medicamentos e alterações no tônus muscular (Gunn e colaboradores, 2013).

Nos pacientes que já se encontram em uso de tecnologias assistivas, 89% daqueles acompanhados relataram já terem sofrido quedas por conta da Esclerose Múltipla e 50.5% destes relataram ter tido quedas nos últimos 3 meses. No estudo, foi observado que aqueles que caíram apresentavam maior fadiga em relação àqueles que não caíram e sofriam mais com a Esclerose Múltipla tanto na esfera física quanto na psicológica. É importante notar que embora pareça que aqueles que usam tecnologias assistivas têm maior risco de quedas que a população em geral, na realidade, o uso de tecnologias assistivas representa um fator de proteção para quedas em pessoas com Esclerose Múltipla que apresentavam dificuldades de locomoção (Coote e colaboradores, 2013; Coote e colaboradores, 2014).

Ademais, em revisão sistemática, Gianni e colaboradores (2014) avaliaram os resultados de 115 estudos sobre o risco de quedas na Esclerose Múltipla e observaram que, dentre todos os fatores de riscos de quedas em pessoas com Esclerose Múltipla, os principais fatores estão dispostos na tabela abaixo:

Tabela 10: Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla

Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla
Tempo de duração da doença
Curso progressivo da doença
Uso de tecnologias assistivas
Marcha relativamente mais lenta
Problemas equilíbrio (avaliadas por testes como o <i>Timed up and Go Test</i>)
Problemas de oscilação postural com olhos abertos
Problemas de oscilação postural com olhos fechados
Nível geral de incapacidade

Adaptado de: A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach.

Braga e colaboradores (2016) observaram uma correlação positiva entre a fadiga e a incapacidade na Esclerose Múltipla ao avaliar pessoas com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. No grupo estudado, nas pessoas em que os sintomas de sonolência e fadiga foram relatados, também foi observada a presença de achados neurológicos associados à incapacidade.

A fadiga e a incapacidade estão correlacionadas com a piora na qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla. Nogueira e colaboradores (2009), avaliaram um grupo de pacientes com Esclerose Múltipla quanto a diversas medidas de capacidade funcional como o EDSS, a Escala da Severidade da Fadiga (*Fatigue Severity Scale*), o Teste da Caixa e Bloco (*Box and Block test*) e assim como testes para avaliação da marcha e da espasticidade. Todos estes fatores se correlacionaram com a piora no aspecto físico da qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla, ressaltando que a perda da capacidade funcional e à perda da capacidade de gestão do ambiente implica em impactos negativos na pessoa com Esclerose Múltipla.

A espasticidade é outro sintoma da Esclerose Múltipla com impactos negativos na capacidade da pessoa com Esclerose Múltipla em lidar com o seu ambiente. O estudo MOVE avaliou 419 pessoas com Esclerose Múltipla e observou que dentre os sintomas que os pacientes relataram associados à espasticidade, a rigidez dos membros (74% dos respondentes) e a restrição da mobilidade (55% dos respondentes) impactavam negativamente sua vida (Berger, 2014). Apesar destes impactos, a espasticidade é raramente tratada de modo satisfatório para os pacientes, uma vez que os medicamentos disponíveis não conseguem controlar os

sintomas relatados na Esclerose Múltipla (Flachenecker, 2013). Conseqüentemente, a espasticidade também afeta negativamente a qualidade de vida na Esclerose Múltipla e varia conforme a severidade da manifestação dos sintomas (Arroyo, Massana e Vila, 2013).

Estes dados nos levam a considerar que o entorno da pessoa que convive com a Esclerose Múltipla deve ser favorável à prevenção de quedas, à facilitação da orientação do equilíbrio e ao amparo da fadiga.

Diversas medidas visam paramentar a pessoa com Esclerose Múltipla para manter sua capacidade funcional e adaptarem-se ao seu ambiente. Estas medidas visam remediar as alterações causadas pela Esclerose Múltipla mencionadas anteriormente como alterações de equilíbrio e espasticidade. Como exemplo, através do treinamento da propriocepção visual, foi observado a redução no risco de quedas em pessoas com Esclerose Múltipla (Prosperini e colaboradores, 2010). É bem documentado o impacto positivo do exercício na Esclerose Múltipla garantido melhorias pequenas (Roti & Sandroff, 2015), mas significativas, em equilíbrio, fadiga e na marcha das pessoas que convivem com a doença. Outras abordagens incluem estratégias como o Yoga (Cramer e colaboradores, 2014) ou o treinamento aquático, onde foi observado que a prática destas atividades melhora a capacidade das pessoas com Esclerose Múltipla de resistir à fadiga e também afeta positivamente sua qualidade de vida (Kargarfard, 2012).

É importante mais uma vez notar que o início precoce do tratamento está associado a desfechos clinicamente mais positivos como o retardo da incapacidade na Esclerose Múltipla (Cocco e colaboradores, 2015).

Mente e cognição

Na Esclerose Múltipla, observa-se em 43% a 72% das pessoas, dependendo do estudo avaliado, a presença de alterações na capacidade de raciocínio conhecidas em conjunto como déficits cognitivos. Estas alterações incluem alterações como mudanças nas capacidades de prestar atenção, de aprendizado, memória ou processamento de informações e afetam negativamente a qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla.

Estes sintomas complexos possuem relação com o volume das lesões e área destas no cérebro, sendo um achado importante na avaliação por ressonância magnética. Em revisão, Rojas *et al* (2016) avaliou o impacto clínico da atrofia

cerebral em pacientes com Esclerose Múltipla. Ao avaliar o impacto da atrofia nos déficits cognitivos, observou que a atrofia cerebral na Esclerose Múltipla pode reduzir as reservas cognitivas, reduzir a velocidade de processamento de informações, aumentar a fadiga e aumentar a deterioração cognitiva. Tais achados estão associados à perda axonal decorrente do dano à bainha de mielina dos neurônios afetados pela Esclerose Múltipla.

Complementar ao trabalho de Rojas, Rimkus e colaboradores (2019) analisaram as alterações na conectividade neuronal no declínio da capacidade cognitiva da Esclerose Múltipla. Foi observado que para a ocorrência de declínio cognitivo e incapacidade como um todo, a localização da lesão possui um grande fator de importância. As alterações cognitivas observadas nos pacientes possuem forte correlação com o local da lesão, como por exemplo, lesões observadas na região frontal estava fortemente associada com alterações na capacidade executiva e na atenção. O autor sugere que conforme estas lesões aparecem, elas comprometem as rotas de processamento de informações no sistema nervoso central e conseqüentemente afetam a capacidade cognitiva da pessoa com Esclerose Múltipla.

Ferreira avaliou através de revisão sistemática o impacto da Esclerose Múltipla em diferentes funções cognitivas: memória, velocidade de processamento, funções executivas, atenção, concentração, habilidades visuoespaciais e visuoconstrutivas e aprendizagem, orientação e fluência verbal. A autora observou o seguinte (tabela 13):

Tabela 11: Impactos da Esclerose Múltipla nas funções cognitivas	
Função cognitiva	Impacto da EM
<i>Memória</i>	A EM pode afetar as memórias visuoespaciais e verbal, assim como a retenção de informações. A EM também afeta a memória de trabalho, usada para o processamento de informações.
<i>Velocidade de processamento</i>	A EM afeta negativamente a velocidade de processamento pois está associada a aquisição de dados através dos processos que envolvem memória.
<i>Funções Executivas</i>	Não são frequentes na EM.
<i>Atenção</i>	Existe uma fraca relação entre a ocorrência de EM e a redução da capacidade de prestar atenção, porém é controversa e não confirmada.
<i>Concentração</i>	Não existiam estudos suficientes sobre alterações de concentração na EM;

<i>Habilidades visuoespaciais</i>	Apesar de existirem poucos dados publicados sobre o impacto nestes campos, estes sugerem que a EM possa inferir dano nos neurônios envolvidos com a rota visuoperceptiva.
<i>Habilidades visuoconstrutivas</i>	
<i>Aprendizado</i>	Existem pouquíssimos dados disponíveis sobre o impacto da EM nestas funções cognitivas. Porém o autor avalia que estas capacidades são afetadas diretamente pelas alterações na memória e na velocidade de processamento.
<i>Orientação</i>	
<i>Fluência Verbal</i>	

Adaptado De Ferreira, Alterações Cognitivas Na Esclerose Múltipla, 2011

Apesar destas alterações possuírem potencial para impactar negativamente a qualidade de vida de pessoas com Esclerose Múltipla, existem outros fatores que devem ser considerados na esfera psicossocial da pessoa com Esclerose Múltipla. Giovannetti e colaboradores (2015) observaram que em pacientes com Esclerose Múltipla, fatores como a pontuação no EDSS, o tempo de doença, idade, problemas de marcha e fadiga também devem ser considerados.

Outro sintoma que também afeta a forma como as pessoas com Esclerose Múltipla lida com o ambiente no seu entorno é a dor. Estima-se que cerca de dois terços das pessoas que apresentam Esclerose Múltipla relatam a sofrer com dores. A presença de dores está fortemente associada à pontuação no EDSS e à presença de depressão e ansiedade nestes indivíduos. As dores mais comumente relatadas estão associadas à dores de cabeça, dores neuropáticas em extremidades, nevralgia do nervo trigêmeo, dores nas costas e ao sinal de Lhermite (uma sensação de choque que percorrer a coluna e irradia para os membros ao se realizar o movimento de inclinar a cabeça para baixo).

A dor na Esclerose Múltipla é importante fator na qualidade de vida da pessoa que convive com a doença. Em um estudo longitudinal que durou cerca de 10 anos, Young e colaboradores observaram que durante o decorrer do estudo, os pacientes que relataram maiores dores apresentaram uma deterioração da qualidade de vida maior em relação aos demais avaliados, assim como aumentaram a necessidade de cuidados formais (por um cuidador) e o uso de medicamentos e serviços de saúde.

Associado à convivência com a dor estão mecanismos de adaptação que afetam a maneira como a pessoa com a Esclerose Múltipla lida com seu ambiente. Arewasikporn e colaboradores (2018), ao avaliar um grupo de 163 pessoas com

Esclerose Múltipla que relataram dor e fadiga, observaram que os pacientes acompanhados possuíam o mecanismo de catastrofização da dor como mediador da intensidade desta e sua interferência em suas atividades. Nestes pacientes, a depressão estava também associada com emoções negativas associadas à dor e à fadiga na Esclerose Múltipla.

É importante notar a relação entre a dor na Esclerose Múltipla e a comorbidade com a depressão. Alschuler, Ehde e Jensen (2013), em revisão, avaliam que os mecanismos da depressão e da dor são sinérgicos. Isto é, quando uma pessoa com Esclerose Múltipla apresenta depressão, os mecanismos de adaptação à dor são comprometidos e ela sofre mais. Por sua vez, por sentir mais dor, a pessoa agrava o estado de depressão com uma visão mais negativa da doença.

Na Esclerose Múltipla, a presença de síndromes psiquiátricas como a depressão e ansiedade são mais prevalentes que na população em geral. Estima-se que cerca de 40-60% das pessoas com Esclerose Múltipla apresentam depressão em algum momento e cerca de 36% das pessoas com Esclerose Múltipla sofrem com ansiedade. No entanto, o mecanismo pelo qual a depressão ocorre na Esclerose Múltipla não apresenta os mesmos padrões que o da população em geral, sendo majoritariamente crônica.

Na Esclerose Múltipla podem ocorrer dois eventos neuropsiquiátricos importantes: por um lado, temos o dano causado à bainha de mielina em diversas estruturas do sistema nervoso central, por outro, temos a convivência com uma doença crônica, sem cura e cujos sintomas podem afetar negativamente a qualidade de vida.

Goretti e colaboradores (2009) acompanharam 104 pacientes com Esclerose Múltipla a fim de avaliar seus mecanismos psicológicos de adaptação à nova condição e observou que dentre os pacientes avaliados, estratégias de esquiva eram mais frequente utilizadas do que estratégias de focadas em problemas para a adaptação psicológica na Esclerose Múltipla. Durante a intervenção, foi notado que a aplicação de estratégias mais positivas melhorou a qualidade de vida dos pacientes, favorecendo o início de acompanhamento psicológico como medida positiva na Esclerose Múltipla.

Stathopoulou e colaboradores (2010) avaliaram, em revisão, o impacto das características de personalidade na Esclerose Múltipla. Foi notado no estudo que as

características psicológicas afetam os mecanismos de adaptação psicológica à doença. Em pessoas com Esclerose Múltipla, os mecanismos de adaptação mais frequentemente utilizados são emocionalmente centrados. Tais mecanismos podem se manifestar através da ocultação dos sentimentos, busca de apoio emocional em outras pessoas, a reconsideração da importância de um evento ou até a negação de uma emoção. Neste contexto, mecanismos como o uso do otimismo parecem estar mais fortemente associados com prognósticos positivos, enquanto mecanismos voltados à hostilidade ou esquiva estão associados com maior vulnerabilidade psicológica na Esclerose Múltipla. Características como introversão e neuroticismo podem estar associadas à mecanismos mal adaptativos e problemas de cognição na Esclerose Múltipla (Roy e colaboradores, 2017).

Corroborando com isto, foi observado em um estudo que acompanhou 84 mulheres com Esclerose Múltipla que a presença de características de personalidade esquivas está associada à uma piora na qualidade de vida na Esclerose Múltipla (Mohamadi e colaboradores, 2016). Também se observa que somado às características de personalidade esquiva, a pessoa com Esclerose Múltipla pode apresentar baixa autoestima e utilizar a simplificação como maneira de lidar com seus problemas, o que está associado à uma piora na qualidade de vida destes indivíduo (Ozura e colaboradores, 2010).

Dlugonski e colaboradores (2012) ao avaliar a relação com a autoestima na Esclerose Múltipla observaram que o número de passos dados e o grau de apoio social foram associados mudanças na qualidade de vida na Esclerose Múltipla. Os autores sugerem que o apoio social é uma variável modificável na Esclerose Múltipla que tem potencial para a melhoria da autoestima e conseqüentemente fomentar mecanismos de adaptação mais saudáveis. O apoio social na Esclerose Múltipla pode ser prejudicado, uma vez que na participação em atividades sociais é reduzida na presença de sintomas como fadiga e alterações cognitivas (Ben Ari Shevil, 2014).

Outros aspectos que influenciam a relação com o ambiente

Devido à natureza inespecífica dos processos inflamatórios da Esclerose Múltipla, a pessoa que convive com a doença pode apresentar sintomas em quaisquer áreas que estejam relacionadas com o controle do sistema nervoso central. Uma das áreas onde este impacto é sentido pelas pessoas com Esclerose

Múltipla é o controle das funções autonômicas como o controle do trato urinário e intestinal.

Conforme mapeamento pelo Comitê Norte Americano de Pesquisas para a Esclerose Múltipla (NARCOMS), de 9700 pessoas avaliadas 65% relataram a ocorrência de ao menos um sintoma moderado ou severo envolvendo o trato urinário. O sintoma mais frequentemente relatados pelos pacientes era a urgência urinária. A presença deste conjunto de sintomas está correlacionada com a piora na qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla (Mahajan, Patel e Marrie, 2010).

Uma outra faceta deste problema está associada à problemas com o intestino através da doença intestinal neurogênica (DIN). A DIN afeta pessoas com Esclerose Múltipla e as impacta através de sintomas como a sensação de defecação incompleta, sensação de inchaço e redução do apetite.

Existem estratégias para o gerenciamento destes problemas, como a prática de exercícios pélvicos, que está associada à um melhor controle do trato urinário e à uma melhora na qualidade de vida (Lúcio e colaboradores, 2010; Lúcio e colaboradores, 2016). No cuidado da DIN, McClurg e colaboradores (2018) observaram que através da administração de massagens abdominais, o grupo que recebeu a intervenção apresentou uma melhora pequena, porém importante dos sintomas intestinais. Apesar destas estratégias, é importante considerar que o ambiente da pessoa com Esclerose Múltipla idealmente deva contemplar a possibilidade de fácil acesso ao banheiro.

Necessidade de cuidadores e aspecto social

É estimado que cerca de apenas 30% das pessoas com Esclerose Múltipla necessitem de cuidados fornecidos por terceiros (Buchanan, 2010). Dentre aqueles que necessitam de cuidados por terceiros, Buchanan e colaboradores (2010) aplicaram um questionário para avaliar as percepções do cuidado pelos cuidadores. Em uma escala de 0 à 10, onde 10 significa concordância total e 0 significa discordância total, aproximadamente 75% dos cuidadores não veem o cuidado na Esclerose Múltipla como um problema grave. Sobre os cuidados realizados, a maior parte dos cuidadores relata estar envolvida no suporte a atividades rotineiras (cuidar da casa, preparar as refeições etc.) e no suporte ao autocuidado da pessoa com EM (se vestir, etc).

Hillman (2013) avaliou as características do cuidado fornecido por cuidadores na Esclerose Múltipla e observou o seguinte:

- Em comparação com as outras doenças que exigem cuidados, a Esclerose Múltipla tem como características a maior prevalência de cuidadores do sexo masculino (53% vs 35%);
- A maioria dos cuidadores vive com o recebedor do cuidado e tendem a ser seus cônjuges. O tempo de cuidado é 3 vezes maior que os das demais doenças (13 anos vs 4 anos).
- Relatam satisfação no cuidado com a Esclerose Múltipla, com 66% dos respondentes relatando que se sentem recompensados pelo cuidado prestado, 80% se sentem orgulhosos do cuidado prestado e 57% relatando que se sentem realizados pelo cuidado prestado.

Appleton e colaboradores (2018) avaliaram a maneira como a Esclerose Múltipla afeta a dinâmica de casais onde um dos cônjuges é uma pessoa com Esclerose Múltipla e o outro torna-se cuidador. A síntese dos dados obtidos permitiu a construção de seis conceitos que definem esta dinâmica:

1) *Apreciação e Aceitação: A Esclerose Múltipla é vista como algo compartilhado pelo casal, que torna-se mais próximo e apreciador das características do outro. Também manifesta-se através de um senso de esperança compartilhado entre o casal ;*

2) *Compromisso: O cuidador assume o compromisso de estar ao lado da pessoa com Esclerose Múltipla, sentindo-se obrigado a prestar o cuidado por um dever que pode ou não ser matrimonial ;*

3) *Tornando-se o cuidador: O cuidador lentamente se envolve do papel do cuidador no relacionamento, podendo inicialmente rejeitar esta posição, mas eventualmente tomando ação nas tarefas envolvidas no cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla;*

4) *Lidando com a perda: As mudanças na Esclerose Múltipla imputam em pequenas perdas cumulativas que se manifestam na vida do casal. O casal pode sentir falta do parceiro como amante, perder o contato com amigos ou familiares ao longo do curso da doença;*

5) As areias do tempo: *A Esclerose Múltipla apresenta uma incerteza temporal e em severidade, o que leva os cuidadores a levarem o cuidado com a doença numa base dia-a-dia;*

6) Contratempos com serviços: *Para cuidar da pessoa com Esclerose Múltipla, o cuidador deve lidar com diversos de serviços de saúde, podendo sentir dificuldades em obter informações úteis e o suporte necessário para exercer o cuidado.*

Estas dinâmicas alteram a vida da pessoa com Esclerose Múltipla e do seu cuidador, mudando a maneira como ela se relaciona com o seu ambiente. É importante notar que o ato de se tornar cuidador implica em um fardo para o indivíduo nesta posição. Buchanan e colaboradores (2010) avaliou o impacto da posição de cuidador em esposos de mulheres com Esclerose Múltipla. Foi observado que a quantidade de tempo despendido no cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla e a restrição na liberdade para execução das atividades diárias.

Os impactos da esclerose múltipla no Brasil

Os custos da Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença que, como vimos anteriormente, pode trazer implicações que alteram o estilo de vida da pessoa que convive com a doença e das pessoas em seu entorno. Tais implicações possuem custos associados na vida do paciente que podem ser divididos em custos diretos e indiretos. Nos custos diretos estão envolvidos os custos médicos, como consultas e medicamentos, e não-médicos, como adaptações e apoios; nos indiretos temos custos associados à perda de produtividade e impactos como licenças médicas e a aposentadoria precoce (fig. 7.; Giovannoni e colaboradores, 2016).

Em revisão, Kolasa (2013) avaliou 17 estudos sobre os custos da Esclerose Múltipla que avaliaram, em conjunto, 30.046 pessoas. Nos estudos a variação da pontuação no EDSS variou de 2.7 até 5.1, com média de pontuação igual a 4. Em média, 36% das pessoas acompanhadas estava empregada no momento do estudo e o mesmo percentual teve concedida uma aposentadoria precoce. Também foi observado que apenas 46% dos respondentes estavam em tratamento no período

dos estudos. O custo médio anual, em dólares ajustados pelo de Paridade de Poder de Compra, foi de US\$41,133. Deste valor total, 54% estava associado à custos relacionados à perda de produtividade e 46% associado ao custo das terapias e adaptações requeridas pelos pacientes.

Um outro estudo avaliou somente os custos indiretos da Esclerose Múltipla, utilizando metodologias e parâmetros de avaliação similares ao estudo mencionado anteriormente. Neste estudo foi observado que os custos com a Esclerose Múltipla estão relacionados ao grau de incapacidade: pessoas com pontuação no EDSS ≤ 3 apresentaram custos indiretos de US\$ 3.726,00, enquanto aqueles com EDSS > 7 chegavam a ter custos de até US\$ 19.264,00 por ano (Stawowczyk e colaboradores, 2015).

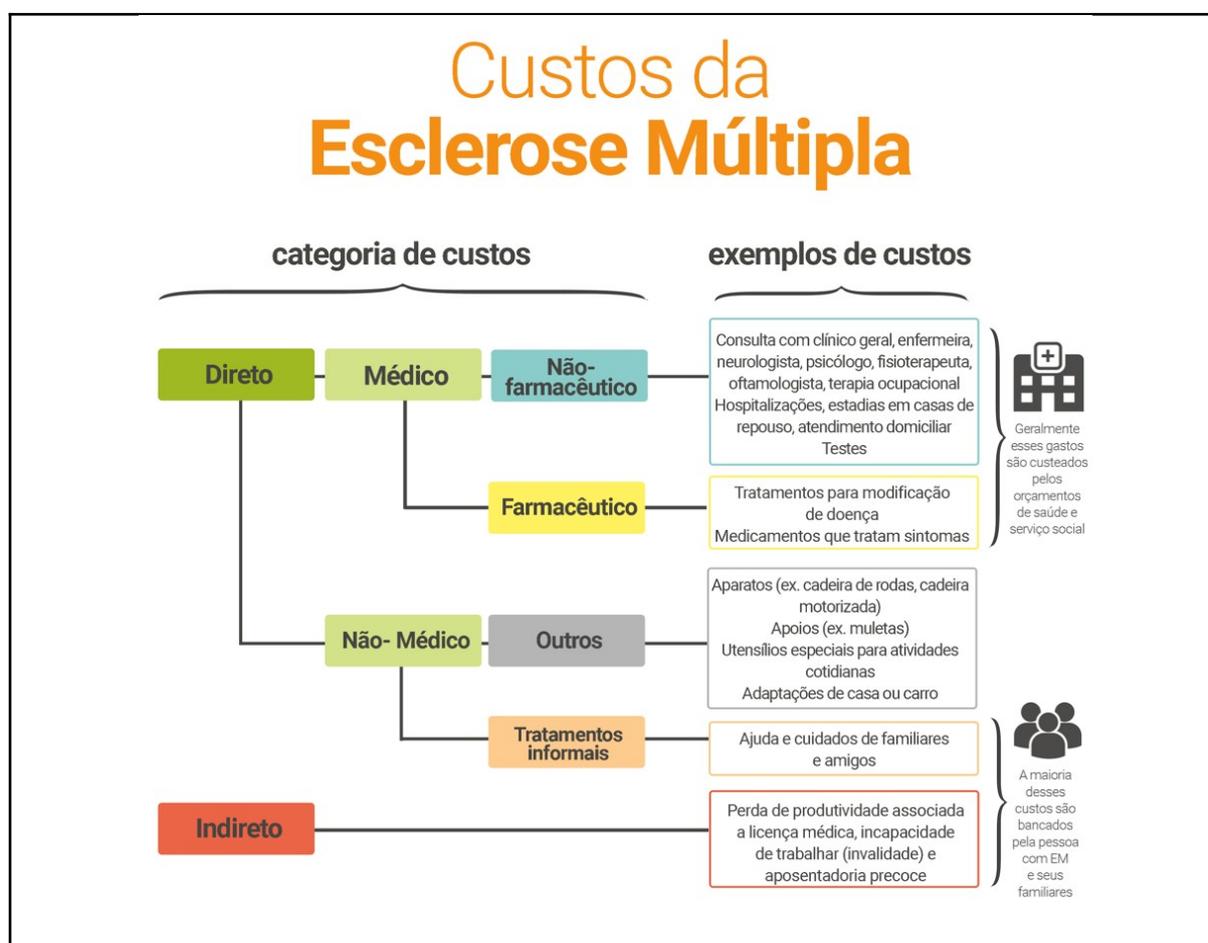


Figura 7: Tipos de custo na Esclerose Múltipla. Adaptado de Observatório EM, 2018.

Isto ocorre pois na Esclerose Múltipla a incapacidade traz desafios para o cuidado. Um estudo avaliou cerca de 3000 pessoas com Esclerose Múltipla a fim de estudar o quanto a incapacidade afeta os custos e a qualidade de vida na Esclerose

Múltipla. Foi observado pelos autores que a incapacidade está diretamente correlacionada com os custos na Esclerose Múltipla (fig 12). Também foi observado que a piora na qualidade está também associada à incapacidade em gerenciar atividades de mobilidade, autocuidado e de vida diária (Coleman et al, 2013). Outro estudo associou a perda de destreza manual ao aumento de custos na Esclerose Múltipla (Koch, 2014). Também se observou que a espasticidade imputa em custos até 2.4 vezes maiores para a pessoa com Esclerose Múltipla que apresenta este sintoma em relação àquelas que não apresentam (Svensonn, Borg e Nilson, 2014).

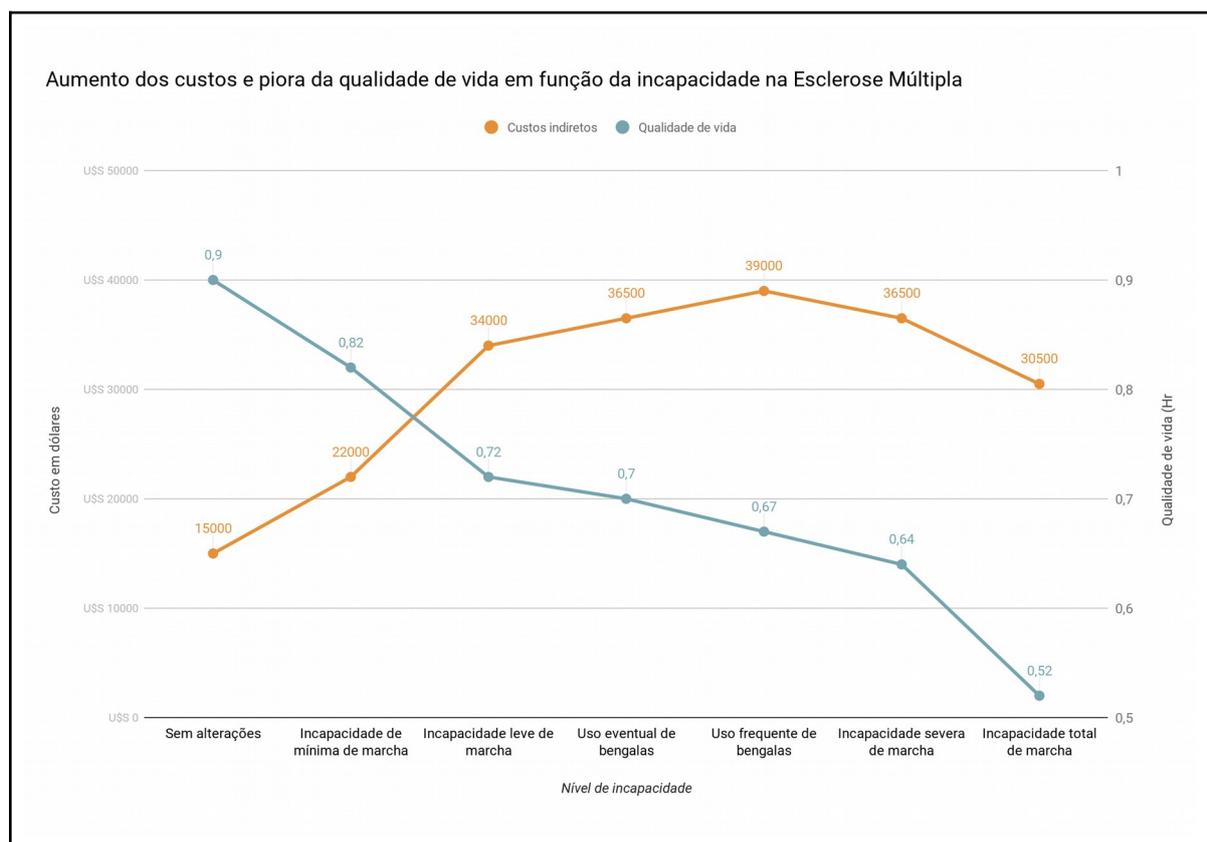


Figura 8: O aumento dos custos e piora da qualidade de vida em função da incapacidade na Esclerose Múltipla. Adaptado de Coleman I, *Impact of Mobility Impairment on Indirect Costs and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis*.

Uma revisão realizada por Wundes e colaboradores (2010) demonstrou que a perda na qualidade de vida na Esclerose Múltipla está associada ao aumento dos custos intangíveis na Esclerose Múltipla. Custos intangíveis são aqueles que não conseguem ser facilmente quantificados, porém estão associados ao sofrimento e as mudanças associadas à doença. No estudo, quanto maior o EDSS observado, maior era a perda de anos devido à piora na qualidade de vida avaliada (*Quality Adjusted Life Years*) e os custos associados. Interessantemente, o maior salto em

custos observado ocorria na transição entre as faixas de EDSS 1-3 e 3.5-5, onde o salto era de aproximadamente 8 vezes o custo prévio.

Na avaliação dos custos diretos, Moccia e colaboradores (2014) avaliaram os fatores prognósticos do aumento de custos na Esclerose Múltipla Remite Recorrente durante um período de 10 anos. O estudo avaliou os custos associados à aquisição e administração dos medicamentos, assim como acompanharam fatores da Esclerose Múltipla a fim de correlacionar estes custos. Foi observado que o aumento de um ponto no EDSS estava associado à um aumento de custos diretos anuais 13,22% maior e que cada ano de doença estava associada à uma redução de custos de 0,76% para cada ano. O sexo feminino apresentou uma redução dos custos anuais de 12,43% e a conversão para a EMSP com uma redução de 14,26%.

Estes dados podem estar relacionados aos custos associados aos surtos na Esclerose Múltipla. Em análise de 9421 pacientes com EMRR, dividiu-se as pessoas em grupos com nenhum surto, surtos com baixa/moderada severidade e surtos com intensa severidade. Os grupos que apresentaram surtos tinham custos maiores do que o grupo com nenhum surto, assim como a intensidade do surto estava associada a custos maiores. Também foi visto que a uma maior frequência de surtos estava relacionada a custos maiores na Esclerose Múltipla (Parisé e colaboradores, 2013).

Em análises de custo regionais, foi observado que nos Estados Unidos, o custo com a Esclerose Múltipla variou de US\$ 8.528,00 à US\$ 54.244,00 anuais conforme o estudo avaliado (Adelman, Rane e Villa, 2013). Nos Estados Unidos, 77% dos custos estavam relacionados aos custos diretos, enquanto somente 23% dos custos eram custos indiretos. Ao comparar com os custos de doenças crônicas no país, a Esclerose Múltipla foi a segunda doença mais custosa, somente atrás da Doença Cardíaca Congestiva. Na Europa, os custos variam de € 20.000,00/ano até € 100.000,00/ano conforme a severidade da doença e a distribuição dos custos se dava, em ordem, custos indiretos, outros custos diretos (como consultas e hospitalizações), terapia medicamentosa (MMDs) e o cuidado informal. Os autores ressaltaram que o EDSS é um dos principais preditores de custos na Esclerose Múltipla, com valores maiores do EDSS refletindo em maiores custos para a pessoa com Esclerose Múltipla (Kobelt e colaboradores, 2006).

Na América Latina, apesar da escassez deste tipo de análise, existem alguns dados elaborados sobre o tema que nos permite entender os custos da Esclerose Múltipla nesta região. Um estudo argentino avaliou os custos da Esclerose Múltipla em função da severidade da doença dividindo os pacientes em 3 grupos: EDSS < 3; EDSS entre 3 e 7; EDSS > 7. Os custos variaram de US\$ 36.025,00 (no primeiro grupo) à US\$ 50.712,00 (no grupo com EDSS > 7). Foi observado que os pacientes no terceiro grupo utilizavam mais frequentemente serviços médicos e consultas, mais medicamentos e adaptações, o que implicou em um maior custo direto. Por sua vez, os custos indiretos aumentavam conforme a incapacidade aumentava, com um aumento drástico de aposentadorias precoces e licenças médicas a partir do segundo grupo (Ysraelit, 2014). No Brasil, foi constatado um custo médio de US\$19.012,32, porém não foi observado diferenças significativas entre os grupos de severidade. No estudo, os custos com terapias medicamentosas (MMDs) eram o maior custo nos grupos com severidade leve e moderada, porém no grupo de maior severidade foi constatado que outros custos diretos apresentam um maior peso nos custos observados (Da Silva, 2016).

Romano e colaboradores (2013) ressaltam que a literatura sobre os custos da Esclerose Múltipla na América Latina é escassa, porém observam padrões similares aos encontrados na Europa e na América do Norte, com custos maiores associados à MMDs nos graus de severidade mais baixos e o aumento dos custos indiretos associados à perda de produtividade em grupos com severidade maior. A tabela 15 apresenta um resumo dos estudos de custo e os valores encontrados nestes estudos.

Tabela 12: Custos da Esclerose Múltipla conforme a população				
Estudo	População	Custo mínimo	Custo máximo	Observações
Da Silva e colaboradores, 2016	Pessoas brasileiras com Esclerose Múltipla	US\$8.546,36	US\$29.478,28	O custo médio observado no estudo foi de US\$19.012,32. O estudo avaliou custos diretos e indiretos.
Ysraelit e colaboradores, 2014	Pessoas argentinas com Esclerose Múltipla	US\$36.025	US\$50.712	O custo variou conforme o EDSS dos pacientes. O estudo avaliou custos diretos e indiretos.
Adelman, Rane e Villa, 2013	Revisão de artigos sobre custos na população dos	US\$828	US\$54.244	Os custos diretos representaram 77% dos custos observados no estudo. A doença é a segunda mais custosa no país.

	Estados Unidos			
Parisé e colaboradores, 2013	Pessoas com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente nos Estados Unidos	US\$8.269	US\$24.180	O estudo também avaliou o impacto sobre os cuidadores. A maior frequência de surtos implicou em custos mais elevados.
Svensson, Borg e Nilsson, 2014	Pessoas suecas com Esclerose Múltipla apresentando espasticidade	€2.614	€426.439	A média dos custos observada no estudo foi de €114,293. Os custos diretos e médicos representaram 67% dos custos. A espasticidade mais severa implicou em maiores custos.
Coleman e colaboradores, 2013	Pessoas com Esclerose Múltipla residentes nos Estados Unidos	US\$21.245	US\$38,510	O estudo avaliou o impacto da mobilidade nos custos indiretos da EM.
Gracia e colaboradores, 2018	Pessoas com Esclerose Múltipla no Panamá	US\$24,676.40	US\$18.807,98	Foi observado que o aumento da severidade da doença reduziu os custos totais. Esta redução foi associada à menor influência da perda de produtividade no cálculo dos custos.
Ruutinen e colaboradores, 2016	Pessoas com Esclerose Múltipla na Finlândia	€10,835	€109,901	O custo médio observado no estudo foi de €46,994.
Lebrun-Frenay e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na França	€22.600	€48.100	Todos os estudos foram realizados com o mesmo desenho em países diferentes como parte de uma avaliação internacional dos custos da Esclerose Múltipla na Europa.
Flacheneker e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Alemanha	€28.200	€62.700	
Battaglia e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Itália	€22.900	€53.300	
Oreja-Guevara e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Espanha	€20.600	€68.700	
Thompson e colaboradores	Pessoas com Esclerose Múltipla no Reino Unido	£11.400	£36.500	
Havrdova e colaboradores	Pessoas com Esclerose Múltipla no	Kč257.000	Kč489.000	

	República Tcheca			
--	------------------	--	--	--

Dados da seguridade social

Em nossa análise, obtivemos dados concedidos pelo Instituto Nacional de Seguridade Social, o INSS, sobre os benefícios concedidos pelo órgão nos anos de 2014 até 2018 para pessoas com Esclerose Múltipla.

Dentre os benefícios concedidos, à grande maioria foi concedida o benefício de auxílio doença previdenciário, correspondendo por 68,5% dos benefícios concedidos no período avaliado. O benefício é concedido àqueles trabalhadores em situação de incapacidade para o trabalho de caráter temporário, como na ocorrência de surtos na Esclerose Múltipla. O segundo benefício mais concedido às pessoas com Esclerose Múltipla é o auxílio por invalidez previdenciária, que correspondeu por 25,4% dos benefícios e é concedido quando a incapacidade é considerada permanente em perícia médica.

A concessão dos benefícios previdenciários é condicionada à condição de segurado no INSS, e dado a natureza do sistema de seguridade brasileiro, não depende do estado empregatício do segurado, mas da contribuição ao INSS. Nos benefícios avaliados, ao considerar as formas de filiação Autônomo, Doméstico, Facultativo, Segurado Social e Empregado como formas em que existe atividade laboral, observa-se uma taxa de ocupação de 69,9% nos benefícios temporários. Na aposentadoria por invalidez, a taxa é de 77,67%.

Uma relação interessante é a dos benefícios de amparo social ao deficiente. Este tipo de benefício foi implementado pela lei 8742/93, também conhecida como Lei Orgânica da Assistência Social (LOAS). Nos dados obtidos, os beneficiários desta categoria apresentaram uma taxa de ocupação de somente 32,6%. A tabela 16 apresenta os dados sobre os tipos de benefícios concedidos.

Tabela 13: Benefícios concedidos pelo INSS para pessoas com Esclerose Múltipla no período de 2014-2018.

<i>Benefícios concedidos</i>	<i>n</i>	
	Feminino	Masculino
Benefícios Totais	5160	2223
<i>Auxílio Doença Previdenciário</i>	3607	1449

<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	634	252
Desempregado	678	301
Doméstico	81	4
Empregado	1981	815
Facultativo	143	23
Segurado Especial	89	54
Trabalhador Avulso	1	
Aposentadoria por Invalidez Previdenciária	1231	650
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	260	146
Desempregado	311	161
Doméstico	38	2
Empregado	490	302
Facultativo	69	8
Optante Pela Lei 6.184/74	3	38
Segurado Especial	54	1
Amparo Assistencial ao deficiente	318	114
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	49	27
Desempregado	210	81
Doméstico	16	1
Empresário	1	1
Facultativo	39	4
Segurado Especial	2	
Trabalhador Avulso	1	
Auxílio Doença por Acidente de Trabalho	2	2
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Desempregado	1	2
Empregado	1	

Ao avaliarmos os benefícios temporários concedidos, notamos que o tempo médio da duração do auxílio doença foi, em média, de 128,7 dias. Este tipo de benefício era mais comumente concedido à faixa de idade dos 25 aos 39 anos, grupo que representa 55,1% dos benefícios concedidos nesta categoria. A figura 9

representa a distribuição do número de benefícios concedidos para cada faixa etária. A tabela 17 representa a síntese dos dados e a duração do benefício por faixa etária.

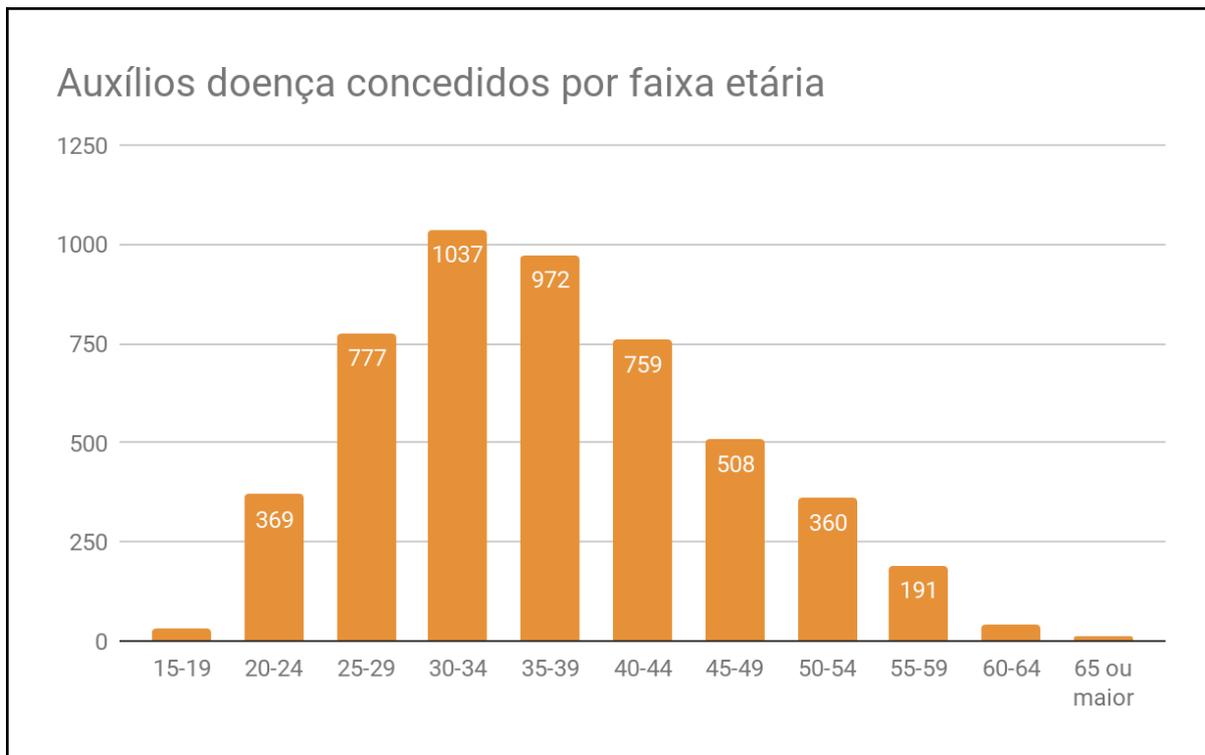


Figura 9: Benefícios temporários concedidos por idade.

Tabela 14: Característica dos benefícios temporários concedidos		
Faixa Etária	Benefícios concedidos	Média de duração (em dias)
Auxílio Doença	5056	128,73
<i>Idade</i>		
15-19 anos	31	76,52
20-24 anos	369	121,12
25-29 anos	777	126,09
30-34 anos	1037	125,29
35-39 anos	972	132,48
40-44 anos	759	132,37
45-49 anos	508	139,30
50-54 anos	360	124,39
55-54 anos	191	133,92
55-59 anos	42	106,69
60-64 anos	9	98,44
65 ou maior	1	167,00
Auxílio Doença por Acidente de Trabalho	4	97,50
<i>Idade</i>		
20-24 anos	1	110,00
35-39 anos	1	0,00
40-44 anos	2	140,00
Total Geral	5060	128,71

Ao se avaliar os a duração destes benefícios em função da forma de filiação ao INSS, foi notado que em média, indivíduos empregados via CLT obtiveram 30 dias a menos de benefícios que aqueles em outras categorias. Os maiores benefícios concedidos foram concedidos aos segurados facultativos (155,7 dias), aos segurados especiais (153,6 dias) e aos desempregados (150,6 dias).

Os dados obtidos também apontam para um padrão de aposentadoria precoce na Esclerose Múltipla. Ao considerarmos a idade mínima possível para a concessão da aposentadoria por contribuição (30 anos para homens e 25 anos para mulheres) para alguém que começou a trabalhar com 20 anos, observamos que, entre as mulheres 58,3% se aposentaram antes de serem elegíveis a este tipo de

aposentadoria. Dentre os homens, este valor sobe para 74,3%. De um total de 1874 benefícios concedidos no período, 53,1% destes foram concedidos a pessoas com menos de 45, indicando uma frequência de aposentadorias precoces elevada nesta população (fig. 10).

Tabela 15: Tempo de benefício para cada forma de filiação

<i>Forma de Filiação ao INSS</i>	<i>Benefícios concedidos</i>	<i>Média de duração (em dias)</i>
Autônomo	886	145
Desempregado	979	150
Doméstico	85	121
Empregado	2796	114
Facultativo	166	155
Segurado Especial	143	153
Total Geral	5056	129

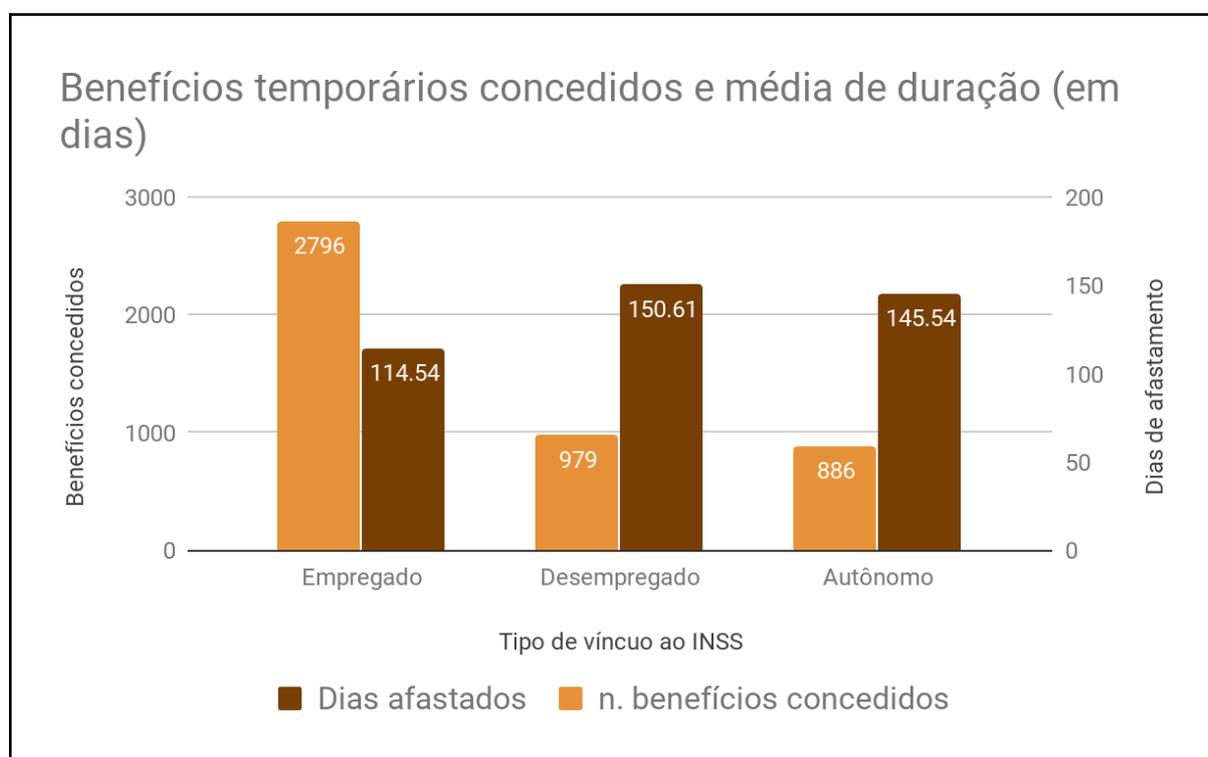


Figura 10. Benefícios temporários concedidos e a média de duração

Ao se avaliar os benefícios concedidos, observou-se uma maior prevalência de benefícios concedidos no estado de São Paulo. No entanto, ao corrigir a quantidade de benefícios concedidos pela população do estado, foi possível notar um gradiente geográfico com uma tendência de maior prevalência nas regiões mais ao sul do país, condizente com a hipótese do gradiente de latitude.

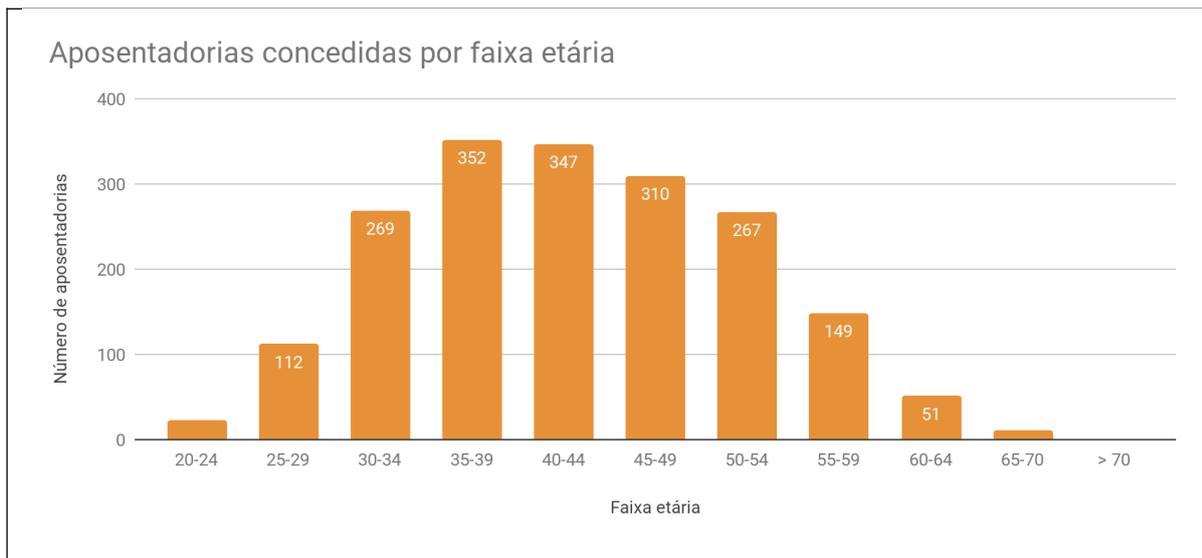


Figura 11: Aposentadorias concedidos por idade

Apesar disto, vale ressaltar que nestas regiões estão os maiores centros urbanos no país, o que apresenta um fator de influência sobre a disponibilidade de recursos disponíveis para o diagnóstico da Esclerose Múltipla no país (fig. 16.).

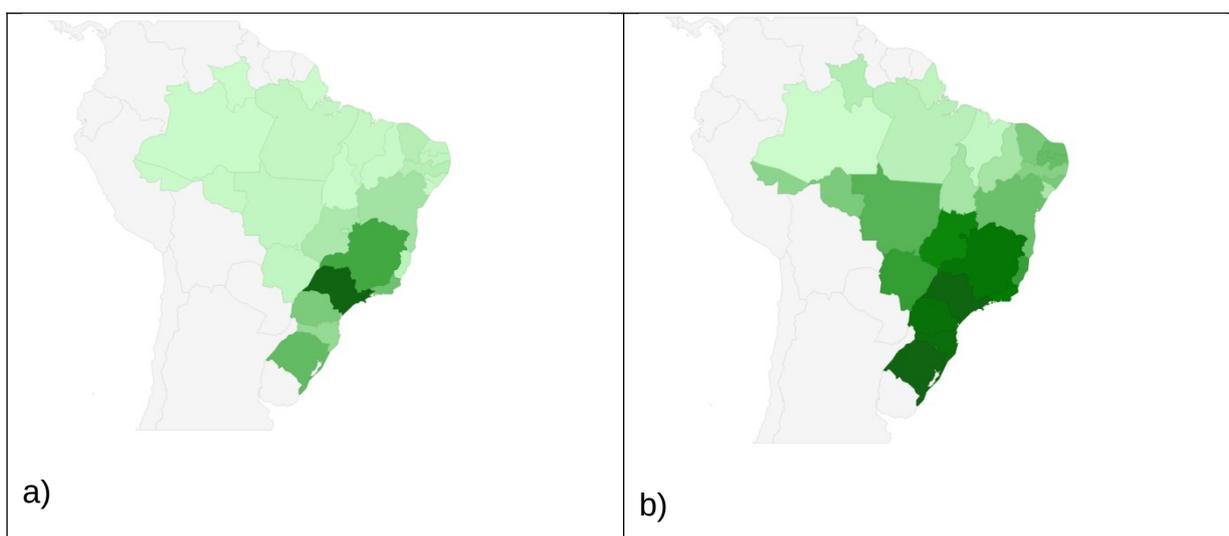


Figura 12. Distribuição do número de benefícios concedidos por UF. a) em valores absolutos; b) ajustado pela população do estado.

Ao avaliar a faixa salarial dos indivíduos que receberam os benefícios, notamos que a maior parte dos benefícios concedidos é de R\$ 1.567,20. Esta faixa engloba 65,9% das aposentadorias concedidas e 70,2% dos benefícios concedidos no período avaliado (fig. 17).



Figura 13: Benefícios concedidos por faixa salarial

Um estudo sobre o impacto da Esclerose Múltipla na aposentadoria precoce no sistema de seguridade social dinamarquês revelou que a probabilidade de uma pessoa com Esclerose Múltipla não estar aposentada era de 70% para o período de 5 anos após o diagnóstico e de 22% após 20 anos. Este dado, no estudo, implicou numa menor renda das pessoas que se aposentaram precocemente em relação a população ordinária (Pfleger, Flachs, Koch-Hernkisen, 2009).

Nossos dados demonstram que a Esclerose Múltipla implica em um fardo sobre o sistema da seguridade social, com a população avaliada apresentando taxas de ocupação menores que as da população em geral, uma média de 5 meses de afastamento por indivíduo e uma taxa de aposentadoria precoce elevada.

É importante ressaltar que, na avaliação dos custos, é importante notar a relação do uso de terapias com o custo total. Ivanova e colaboradores (2012) acompanharam 648 pacientes com Esclerose Múltipla em um período de dois anos e os classificou em pacientes com boa adesão à terapia medicamentosa com MMDs (448) e pacientes com má adesão à terapia medicamentosa. Dentre os bons aderentes, foi observado um aumento do custo associado à aquisição dos MMDs, porém, considerando os custos totais da doença, os bons aderentes apresentaram uma redução no custo total em relação aos maus aderentes uma vez que apresentaram uma frequência de surtos inferior.

Em um estudo que também avaliou a adesão à terapia com MMDs observou que a boa adesão reduz a utilização de serviços de saúde, assim como o número de dias de afastamento e os custos diretos e indiretos observados. No estudo, o aumento da adesão tem o efeito de reduzir visitas hospitalares e os demais custos envolvidos na Esclerose Múltipla (Yermakov e colaboradores, 2015).

Avalia-se que o custo das terapias modificadores de doenças sejam o principal custo médico associado à Esclerose Múltipla, podendo chegar até US\$ 70.000,00 ao ano nos Estados Unidos, apresentando, neste mercado, uma relação custo-eficácia indesejável mesmo quando a economia com outros custos é ponderada. No entanto, ainda existe controvérsias na forma como são valorados os custos dos MMDs neste tipo de estudo, e que talvez seja necessário a existência de medidas de valoração que reflitam o impacto em outros custos relacionados à Esclerose Múltipla (Hartung, 2017).

Ao avaliar o uso de MMDs em desfechos associados aos custos e ao absenteísmo, constatou-se que o uso de MMDs reduz a frequência de licenças médicas e reduz os custos associados à Esclerose Múltipla. Assim, é relevante o impacto do uso de MMDs na Esclerose Múltipla considerando seus impactos na cadeia produtiva (Rajagopalan, 2011).

A esclerose múltipla e o aspecto ocupacional

A Esclerose Múltipla apresenta uma gama de sintomas que podem implicar em alterações na maneira como a pessoa com Esclerose Múltipla lida com seu entorno. Estas alterações podem afetar a maneira como a pessoa com Esclerose Múltipla trabalha e convive em sociedade (Malachy & Phillips, 2015). Ao avaliar 941 pessoas com Esclerose Múltipla, Fantoni-Quinton e colaboradores (2016) observou que 27,2% dos respondentes cessaram o trabalho por conta de uma complicação relacionada à Esclerose Múltipla. Dentre as pessoas com Esclerose Múltipla que permanecem empregadas, é frequente a mudança de função no trabalho ou a redução da carga horária (Moore e colaboradores, 2013).

Em revisão, Raggi e colaboradores (2015) avaliaram 42 estudos avaliando o desemprego e dificuldades relacionadas ao trabalho na Esclerose Múltipla. Os estudos avaliaram um total de 31.192 pacientes e constataram que existe forte evidência ligando sintomas como problemas de mobilidade, incapacidade física, duração da doença e a pontuação na EDSS com a ocorrência de eventos como a

redução da carga horária e desemprego. Um resultado similar foi encontrado por Bøe Lunde e colaboradores (2014), que avaliaram 89,9% da população com Esclerose Múltipla em um município norueguês e constataram que 45% dos avaliados permaneceram empregados após uma duração média de 19 anos de doença. Os autores evidenciaram que o baixo grau de incapacidade, fadiga e um menor tempo de duração de doença estavam associados a estar empregado. Outra grande revisão avaliou um conjunto de estudos que englobou 32.507 pacientes e também foi notado que os sintomas mais frequentemente reportados afetando o estado empregatício eram a fadiga, a mobilidade e alterações cognitivas (Schiavolin, 2013).

Dentre os principais fatores que afetam a empregabilidade na Esclerose Múltipla, a capacidade cognitiva está associada a um aumento no desemprego. Campbell e colaboradores (2017) acompanharam um grupo de pacientes com Esclerose Múltipla e classificou-os em grupos com alterações cognitivas e sem tais alterações. O grupo que apresentou alterações apresentou taxas de desemprego maiores do que os sem alterações. Resultados similares foram observados por Honan e colaboradores (2015), por Morrow e colaboradores (2010) em outros estudos e por Clemens e Landon (2018).

A existência de fatores cognitivos e físicos que afetam a capacidade produtiva traz à tona o desafio de identificar pessoas com Esclerose Múltipla com maior risco de desemprego. Kordovski e colaboradores (2015) avaliaram 200 pessoas, sendo 62 controles e 138 pessoas com Esclerose Múltipla que responderam a um questionário sobre os eventos negativos que tiveram no trabalho e sobre as acomodações necessárias. Em seguida foi aplicada uma bateria de exames e testes neurológicos e constatou-se que nos indivíduos com maior frequência de eventos negativos estavam presentes déficits motores, verbais e na velocidade de processamento. A presença destes déficits deve ser considerada um fator de risco para a perda de emprego em pessoas com Esclerose Múltipla.

Uma análise dos perfis latentes foi utilizada para estudar padrões de incapacidade em subpopulações de pessoas com Esclerose Múltipla através da aplicação de uma bateria de testes neurológicos que avaliaram fatores como marcha, destreza manual e velocidade de processamento. No estudo, foram observados 4 perfis de incapacidade (Frndak e colaboradores, 2016):

1. Um perfil altamente funcional (9% dos casos).
2. Um perfil abaixo da média em todas as avaliações (55%).
3. Um perfil com pobre função motora, mas cognição regular (17%).
4. Um perfil amplamente pobre em todas as avaliações (18%).

A análise de regressão a partir dos relatos de eventos negativos no trabalho, foi observado que o perfil #4 apresentava uma maior probabilidade de ter relatado tais eventos, classificando este grupo como um grupo de risco para a perda de emprego. Em outro estudo, van der Hiele e colaboradores (2015) analisaram a capacidade executiva de pessoas com Esclerose Múltipla em função da participação no trabalho e notou que os pacientes desempregados apresentaram maiores dificuldades em organização e planejamento, maior capacidade de serem distraídos e maior fadiga cognitiva em comparação aos que estavam empregados.

Glanz e colaboradores (2012) levantaram dados que abordam a maneira como os sintomas da Esclerose Múltipla podem afetar as taxas de absenteísmo (quando o funcionário não vai ao trabalho devido à doença) e presenteísmo (quando o funcionário apresenta perda de produtividade, mas está presente). A taxa de absenteísmo observada no estudo foi relativamente baixa (14%) em relação à taxa de presenteísmo (46%). Enquanto o absenteísmo não estava relacionado significativamente com fatores relacionados à doença, o presenteísmo se correlacionou significativamente com fatores como a incapacidade, depressão, ansiedade e a redução na qualidade de vida.

Um estudo realizado por Salter e colaboradores (2017) avaliou o impacto da Esclerose Múltipla no absenteísmo e no status empregatício de 5887 pessoas com Esclerose Múltipla em idade produtiva. Foi observado que o status empregatício e o absenteísmo observados estavam relacionados ao grau de incapacidade, da presença de déficits cognitivos e fadiga. Os autores apontaram a necessidade de terapias que visem prevenir o avanço dos sintomas a fim de manter as pessoas com Esclerose Múltipla na força de trabalho.

Seguindo a mesma linha, Van der Hiele e colaboradores (2014) avaliaram os fatores envolvidos na participação no trabalho de pessoas com Esclerose Múltipla em estágios iniciais. O estudo constatou que pacientes empregados apresentavam

menor incapacidade física, melhor memória e menor impacto da fadiga do que aqueles que não possuíam trabalho remunerado. Em outras palavras, os autores reconheceram que o grau de independência física é um dos determinantes do status empregatício e que os tratamentos no início da Esclerose Múltipla têm papel importante na manutenção desta capacidade. Tais achados também são compartilhados por Krause e colaboradores (2013).

Doogan e Playford (2016) avaliam que na Esclerose Múltipla ocorra uma interação complexa entre os fatores de doença e fatores contextuais (associados ao ambiente ocupacional) que influenciam o status empregatício de pessoas com Esclerose Múltipla. Segundo os autores, esta interação leva ao conceito de instabilidade do trabalho, onde as demandas e a capacidade de execução individual se desencontram.

Na instabilidade do trabalho, fatores psicológicos podem estar envolvidos na retenção do trabalho. Em estudo realizado por Wicks e colaboradores (2016), empregados com Esclerose Múltipla foram avaliados em dois momentos para identificação (em um primeiro momento) e avaliação (em um segundo momento) de temas chave associados à empregabilidade. Foi notado que a ansiedade e a depressão estavam fortemente relacionadas à instabilidade no trabalho. Aqueles com provável depressão apresentavam instabilidade 7,1 vezes maior que os que não apresentavam.

Além dos fatores psicológicos, foi visto em uma avaliação que comparou a incapacidade no trabalho antes e após o diagnóstico da Esclerose Múltipla, realizada por Gyllenstein e colaboradores (2016) que observaram que nos cinco anos anteriores ao diagnóstico, era notado um aumento no número de dias afastados e no uso de auxílio doença como indicativos da incapacidade no trabalho. Foi observado no estudo que o nível de instrução elevado foi um atenuador desta incapacidade no trabalho. Por sua vez, Šabanagić-Hajrić e Alajbegović (2015) avaliaram o impacto da escolaridade e do estado empregatício na qualidade de vida na Esclerose Múltipla e observaram que a escolaridade apresenta um benefício não significativo na qualidade de vida, porém a manutenção do emprego está melhor associada à qualidade de vida.

O trabalho de Flesner e colaboradores (2013) também aponta para outros que influenciam a capacidade produtiva. No estudo, além do baixo nível de

incapacidade e fadiga, estavam associados com uma maior capacidade produtiva a idade, o sexo masculino e o nível de instrução elevado. O resultado também foi encontrado por outros autores (Forslin e colaboradores, 2018). A presença dos fatores positivos para a capacidade produtiva também implicou numa maior qualidade de vida dos indivíduos observados. Outros estudos também notam esta relação com o tipo de atividade executada e o grau de instrução dos indivíduos (Glad e colaboradores, 2011).

Associado à estas mudanças na capacidade de trabalhar, a Esclerose Múltipla também está relacionada à eventos adversos no ambiente de trabalho. Incerti e colaboradores (2017) avaliou como os fatores mencionados anteriormente afetam a ocorrência de acidentes no ambiente de trabalho. Foi observado que a ocorrência de acidentes estava relacionada à fatores como ansiedade, depressão e fadiga cognitiva, mas não relacionadas ao grau de incapacidade. Ademais, Frndak e colaboradores (2015) avaliaram a ocorrência destes eventos negativos e notaram que no grupo de pessoas com Esclerose Múltipla que iniciaram o estudo empregadas e perderam o emprego durante o curso do estudo, a frequência de eventos negativos como críticas ao desempenho e redução de responsabilidades estava associada à uma piora na incapacidade e à um curso de doença progressivo.

A ocorrência destes eventos negativos podem estar relacionados à percepção dos empregadores quanto aos sintomas associados à doença. Em outro estudo por Frnadk e colaboradores (2015), os autores avaliaram a divulgação da doença com os empregadores e a relação com eventos negativos no ambiente de trabalho. Os dados obtidos revelaram que as pessoas que decidiram divulgar a Esclerose Múltipla haviam relatado maior frequência de eventos negativos e acomodações no ambiente de trabalho, no entanto, a opção da divulgação estava mais relacionada à incapacidade física do que problemas com a cognição. Apesar disto, reconhecem que a decisão é multifacetada e que possui fatores como o grau de incapacidade, a relação com o empregador e a ocorrência de problemas no trabalho. Eles levantam também que a divulgação precoce pode ajudar a manter o status empregatício se forem seguidas de acomodações apropriadas no ambiente de trabalho.

A divulgação da Esclerose Múltipla aparenta estar associada à desfechos positivos. Em uma análise da qualidade de vida, Matarrozzi e colaboradores (2016)

avaliaram a qualidade de vida antes da divulgação e em intervalos após a divulgação (30 dias, 1 ano e 4 anos). Os autores observaram que a satisfação com a sua saúde antes da divulgação do diagnóstico era pior do que a observada em todos os períodos seguintes. A divulgação permitiu às pessoas estudadas ressignificar aspectos que envolvem sua identidade, como família e trabalho.

Também foi observado que a divulgação do diagnóstico está associada a uma melhoria no status empregatício e na continuidade do emprego. No estudo, foram avaliadas 1438 pessoas com Esclerose Múltipla e observou-se que aqueles que decidiram divulgar seu diagnóstico apresentavam maior probabilidade de estar empregados no terceiro ano de acompanhamento. Esta probabilidade permanecia mesmo quando fatores como a incapacidade, sexo e idade eram considerados (Kirk-Brown e colaboradores, 2014).

Existem dados que sugerem que a manutenção do emprego possui um caráter positivo na saúde da pessoa com Esclerose Múltipla. Krokavcova e colaboradores (2012) avaliaram pessoas com Esclerose Múltipla e o impacto do status empregatício na percepção da saúde física e mental destes indivíduos. O estudo constatou uma associação positiva entre estar empregado e a saúde física, porém este fator era atenuado pelo aumento do EDSS. Pessoas que relataram se sentirem mais saudáveis apresentam uma probabilidade 2,46 vezes maior de estarem empregadas, independentemente do sexo, idade ou nível de instrução. Em jovens, o status empregatício era uma variável explicativa para a saúde física e mental. Com resultados similares, Chiu e colaboradores (2015) avaliam que intervenções de saúde pública que visem garantir a retenção do status empregatício devem ser consideradas no cuidado com Esclerose Múltipla (Krokavcova e colaboradores, 2010; Chiu e colaboradores, 2015).

Ao avaliar as preocupações em relação ao trabalho de 1.924 pessoas com Esclerose Múltipla, divididas em duas dimensões (importância e satisfação), van der Hiele e colaboradores (2015) notaram que apesar da alta taxa de desemprego, as pessoas com Esclerose Múltipla relataram maior satisfação nestas áreas de preocupação. O estudo MS@Work foi um estudo prospectivo observacional de 3 anos que visou avaliar os fatores envolvidos na participação no trabalho de pessoas com Esclerose Múltipla remitente recorrente. Em um estudo da coorte acompanhada pelo MS@Work, 163 trabalhadores com EM foram pareadas com 163

trabalhadores oriundos da população e foram comparados quanto aos seus “conjuntos de capacidade”, que estão associados a valores que representam a melhora da qualidade de vida através do trabalho e o alcance de uma função valiosa. Apesar de relatarem piores desfechos de saúde e capacidade, os trabalhadores com EM apresentaram um maior conjunto de capacidades em comparação aos controles e dentro deste conjunto, aqueles que possuíam um conjunto maior possuíam também melhores empregos e desfechos relacionados à saúde (van Gorp et al, 2018; Rumrill et al, 2015;van der Hiele, 2015).

Este tipo de informação nos aponta para a possibilidade da reabilitação vocacional como alternativa para viabilização da manutenção do estado empregatício na Esclerose Múltipla. Em um estudo por Chiu e colaboradores (2015), 1920 pessoas com Esclerose Múltipla passaram por um processo de reabilitação vocacional e foi observado que 48,1% destas conseguiram um emprego após a reabilitação. Outra abordagem é a adaptação do ambiente ocupacional para acomodar a pessoa com Esclerose Múltipla. Em avaliação por Leslie e colaboradores (2015), 25% dos indivíduos acompanhados necessitaram de adaptação, reivindicação que foi atendida por 87,7% dos empregadores. Estes indivíduos apresentaram maior severidade de sintomas, alterações cognitivas e um perfil progressivo de EM. No entanto, apesar das acomodações, este grupo reportou maior pessimismo com a carreira e se sentem mal colocados.

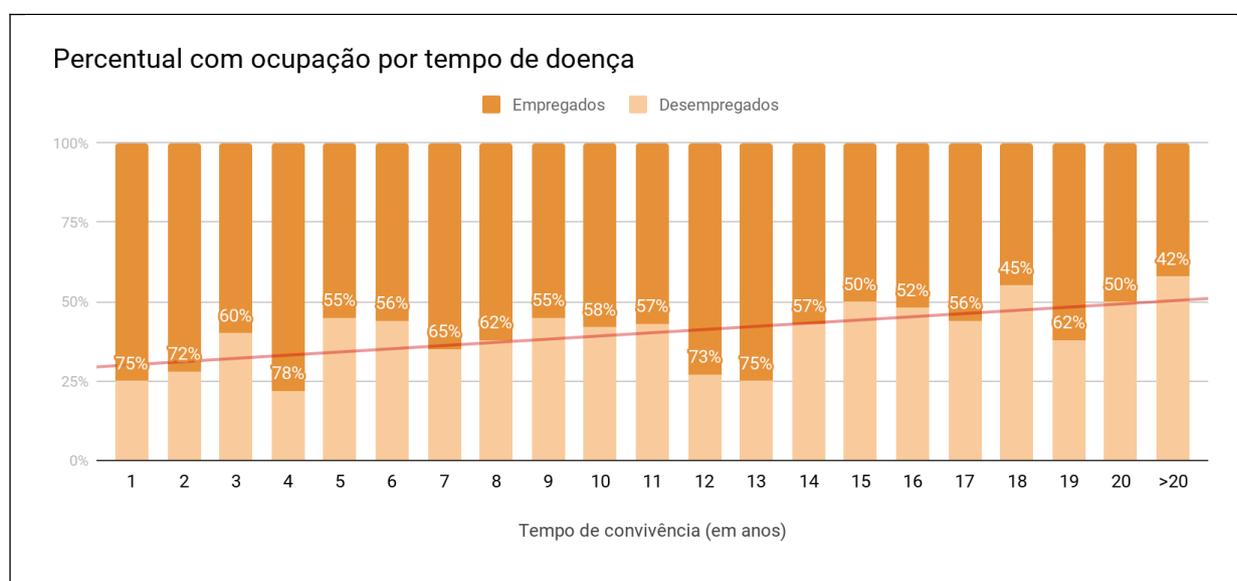


Figura 14.: Relação entre status empregatício e o tempo de doença. Adaptado de Estrutti, 2019.

Em um levantamento por Estrutti e colaboradores (2018), foram entrevistados 804 brasileiros com Esclerose Múltipla. No estudo, foi observado que 77% das pessoas estavam empregadas no momento do diagnóstico, porém 59% dos indivíduos estavam empregados no momento do estudo. O valor é similar ao encontrado por nós, assim como também foi observado que o tempo de convivência com a doença estava relacionado ao estado empregatício.

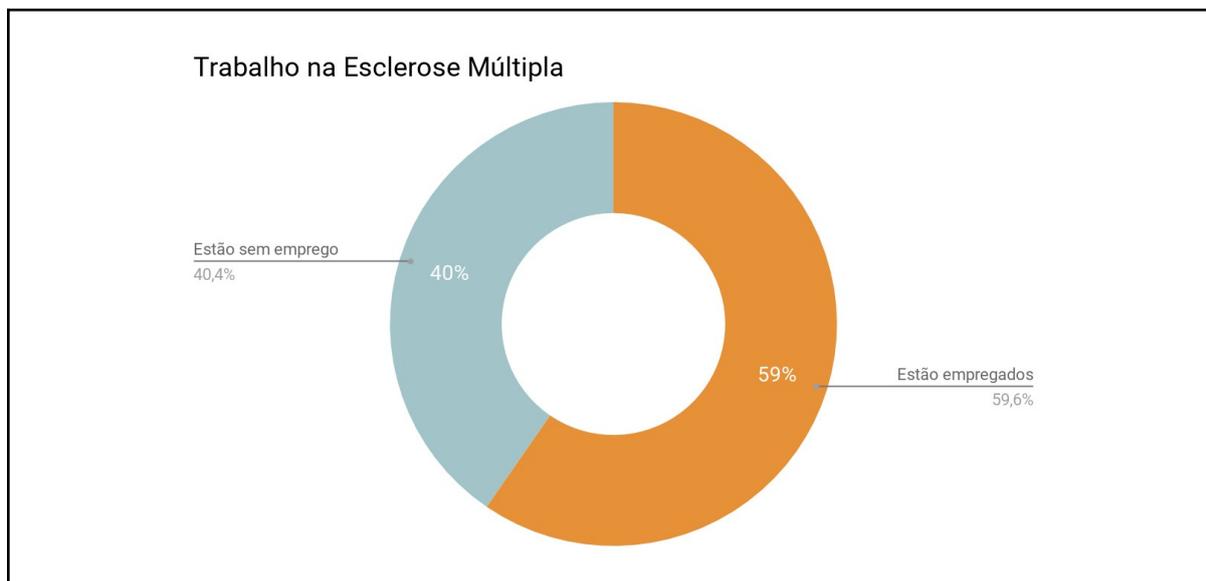


Figura 15.: Taxa de ocupação na Esclerose Múltipla. Adaptado de Estrutti, 2019.

Em um levantamento pela MSIF, foram observados fatores que favoreceram a manutenção do emprego com a Esclerose Múltipla. Este são, em ordem de frequência: *EM estável*, *Trabalho sentado*, *Medicamentos*, *Flexibilidade de horário*, *Pausas durante o expediente* e *Carga de trabalho previsível* (MSIF, 2016; Fig. 15).

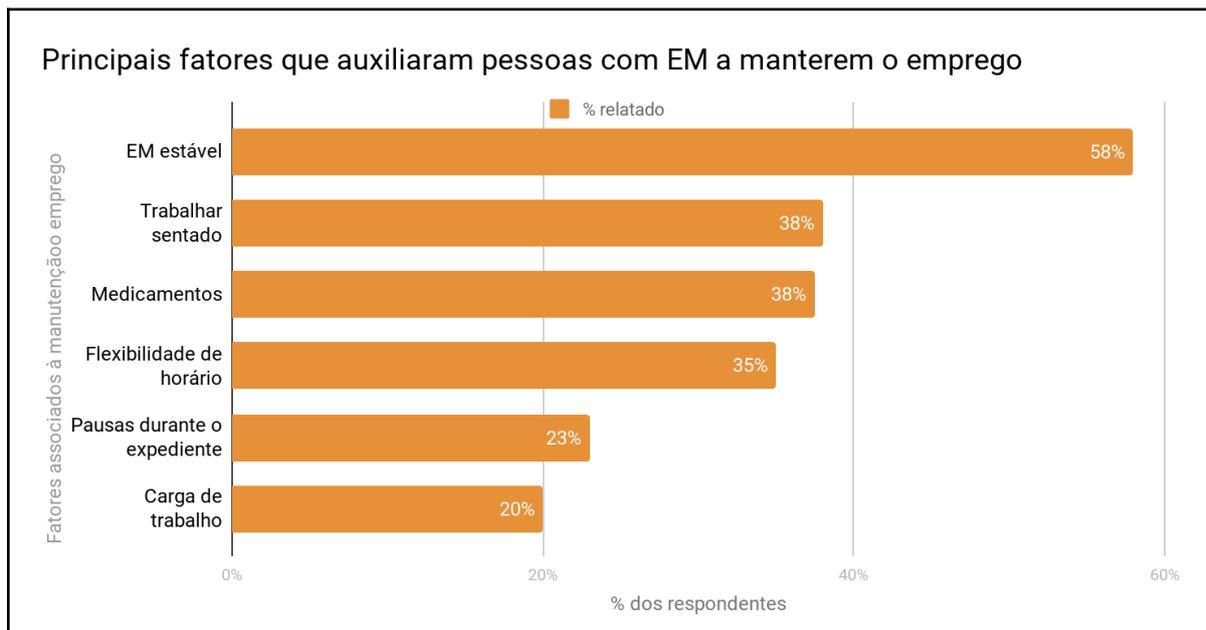


Figura 16.: Fatores que auxiliaram a manutenção do emprego, Adaptado de MSIF, Global Employment Report, 2016

Para os indivíduos sem emprego, o levantamento da MSIF abordou os fatores externos e internos associados ao afastamento da força de trabalho e quais mudanças poderiam facilitar seu retorno ao ambiente de trabalho. Os respondentes relataram que as três principais causas de saída da força de trabalho tinham relação com a previsibilidade da carga de trabalho (34%), a não concessão de intervalos quando necessário devido a fadiga (24%) e a falta de apoio dos colegas (24%).

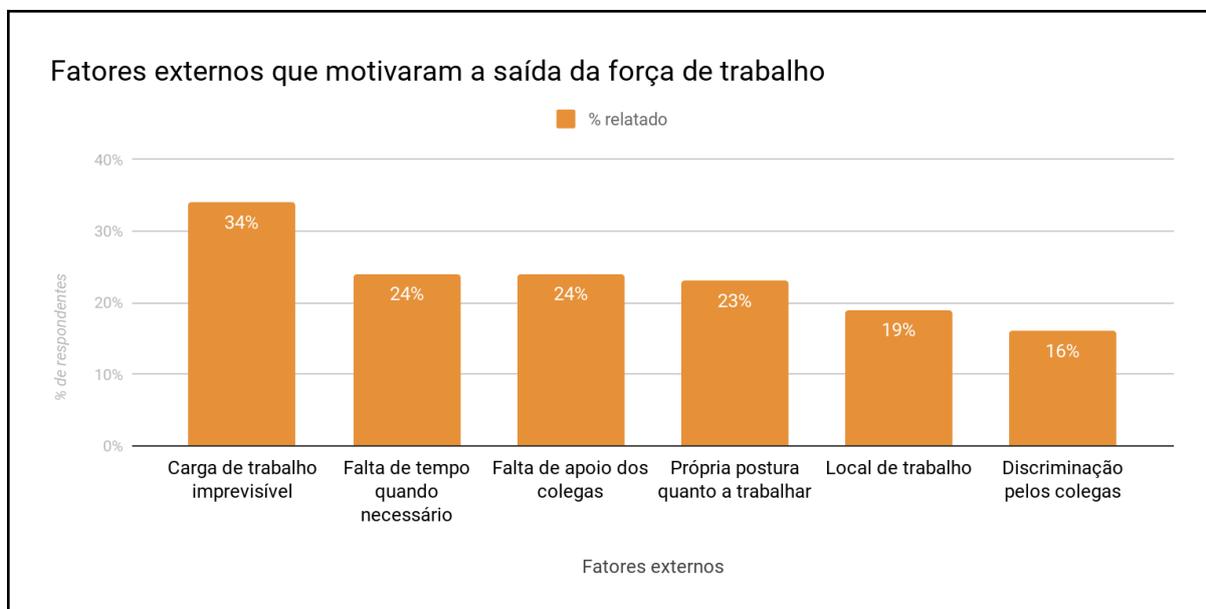


Figura 17. Fatores externos que motivaram a saída da força de trabalho. Adaptado de MSIF, Global Employment Report, 2016

Quanto aos fatores que facilitariam o retorno ao ambiente de trabalho, os relatos incluíram temas como a flexibilidade das empresas com as condições da doença, a possibilidade de realizar pausas durante o expediente e a compreensão e suporte dos colegas de trabalho (Figura 23).

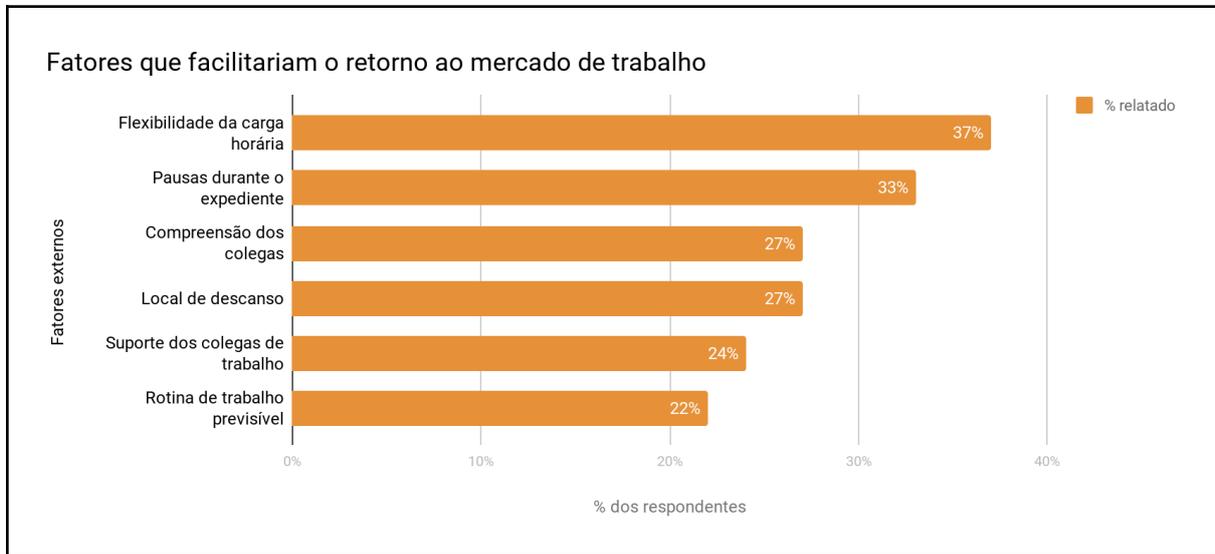


Figura 18: Motivos que facilitariam o retorno das PcEM da força de trabalho

O levantamento também aponta quais fatores relacionados à Esclerose Múltipla estão associados a impactos negativos na vida profissional (Figura 19).

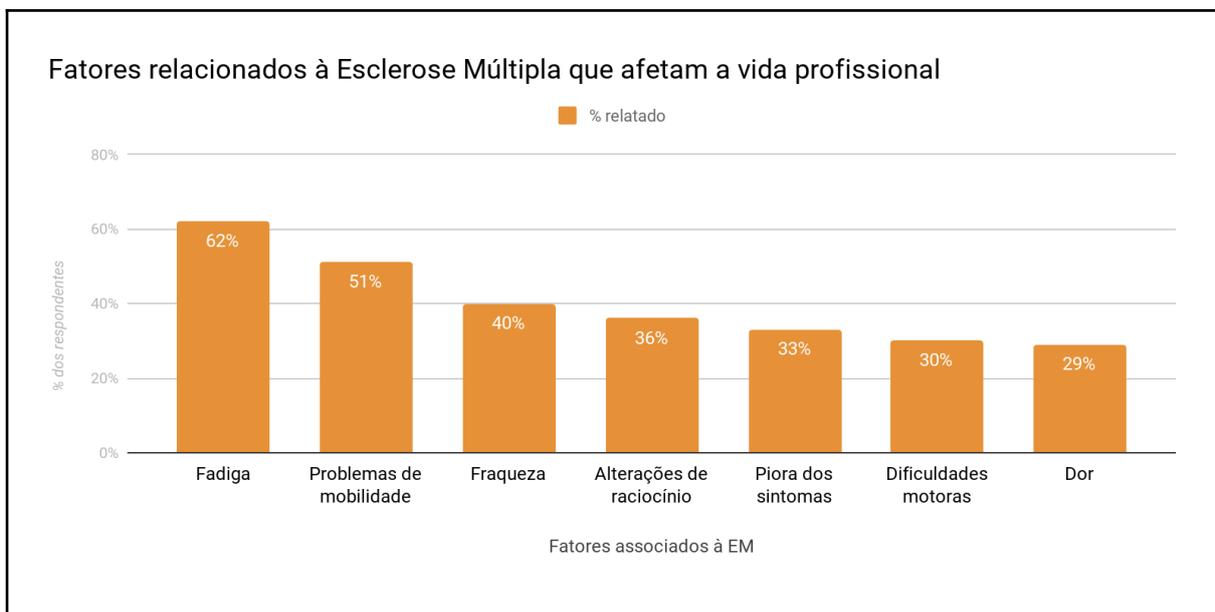


Figura 19: Fatores relacionados à Esclerose Múltipla que afetam a vida profissional

Políticas públicas voltadas para a Pessoa com Esclerose Múltipla no Brasil

Em vista da possibilidade de vulnerabilidade da pessoa com Esclerose Múltipla, é necessário que existam políticas públicas voltadas para esta população. A Esclerose Múltipla é considerada uma doença rara e sofre das mesmas dificuldades que outras doenças raras possuem para a elaboração de políticas públicas voltadas para ela. Clark e Clark (2013) levantam que a elaboração de políticas públicas voltadas para doenças raras deve considerar uma definição clara no SUS, assim como manter um registro nacional de pacientes e facilitar o desenvolvimento e implementação de novas terapias e acesso à elas.

No Brasil, considera-se doença rara aquela doença cuja taxa de prevalência na população seja menor que 65 por 100 mil habitantes (Ministério da Saúde, 2019), tendo a Esclerose Múltipla uma taxa de prevalência, no Brasil, de cerca de 15 por 100 mil habitantes. Desde 2014 temos a Política Nacional de Doenças Raras (PNDR), que tem entre seus objetivos a melhoria do acesso da população à serviços e informação, reduzir a incapacidade causada pelas doenças raras e contribuir para a melhora da qualidade de vida da pessoa que possui uma doença rara, como a Esclerose Múltipla (Brasil, 2014; CONITEC, 2019).

A PNDR prevê que as doenças raras sejam tratadas integralmente no sistema único de saúde e da garantia de acesso ao serviço. De modo complementar, também prevê mecanismos de participação social e de participação no processo de incorporação de tecnologias para o tratamento das doenças raras através da Comissão Nacional Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS). A política também considera a distribuição de incentivos financeiros para as equipes de saúde envolvidas no cuidado da pessoa com Doença Rara.

Neste contexto, a incorporação de novas tecnologias torna-se um fator importante na disponibilidade de tratamentos para pessoas com Esclerose Múltipla. A CONITEC foi estabelecida pela lei 12.401/11 e é regulamentada pelo decreto 7647/11, que determina que o órgão é responsável pela incorporação de

tecnologias e elaboração dos PCDTs no sistema de saúde, assim como também permite ao órgão solicitar estudos de avaliação de tecnologias. Uma outra atribuição importante do órgão é atualizar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). O órgão também realiza consultas públicas a fim de obter informações quanto à opinião pública sobre as tecnologias avaliadas como mecanismo de controle social.

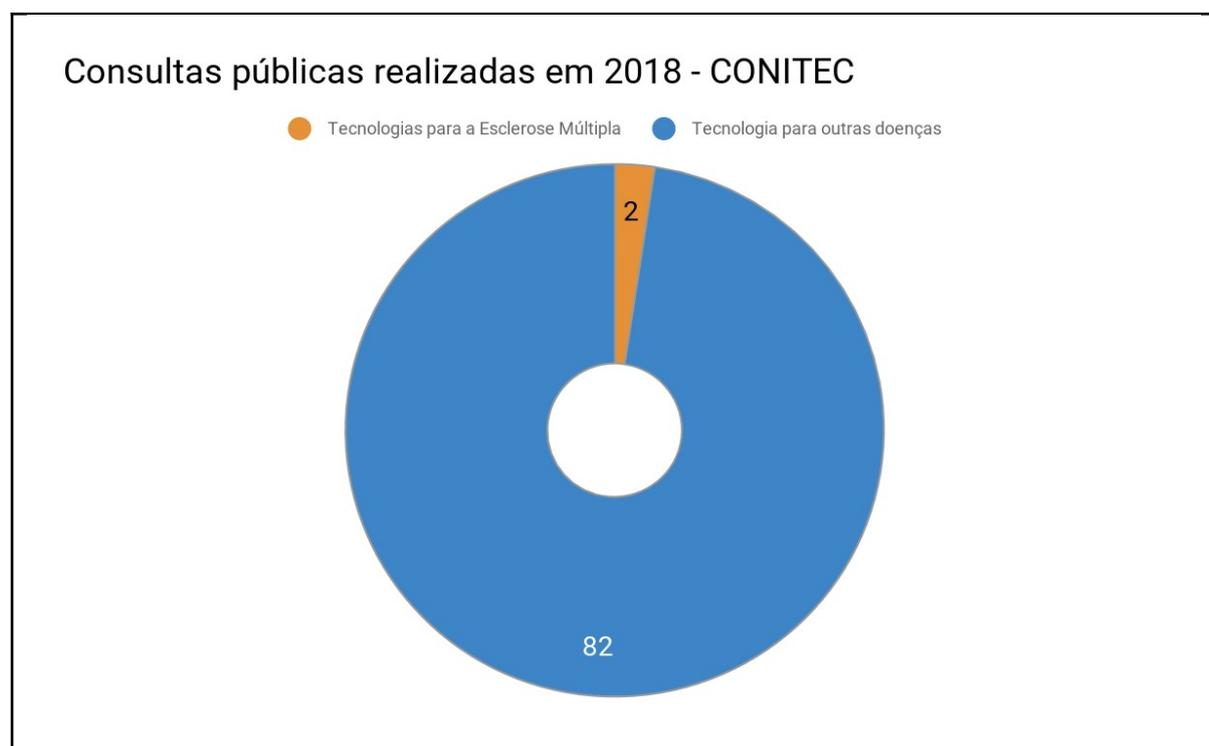


Figura 20. Consultas públicas realizadas pelo CONITEC em 2018.

Em 2018, a CONITEC realizou 84 consultas públicas, com somente 2 dessas envolvendo a Esclerose Múltipla: uma delas era sobre a incorporação do Acetato de Glatirâmer 40 mg para o tratamento da Esclerose Múltipla recorrente remitente (CP 53/2018) e outra sobre a incorporação Alentuzumabe para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias (CP 49/2018). Em ambas as consultas, o parecer inicial foi contrário à incorporação das tecnologias avaliadas.

Em resposta ao parecer, tanto as respostas técnicas quanto as experiências e opiniões consideradas foram majoritariamente contra a recomendação inicial. Na CP 49/2018, 89,7% das contribuições técnico-científicas foram totalmente contra a recomendação inicial e 91,94% das experiências ou opiniões foram totalmente contra a recomendação. A CP 53/2018 obteve um perfil de respostas similar, com

84,21% das contribuições técnicas sendo totalmente contra a recomendação e 91,52% das experiências e opiniões totalmente contra a recomendação da CONITEC. A CONITEC incorporou o Glatirâmer 40mg, enquanto não foi incorporado ao rol de medicamentos disponíveis o medicamento Alentuzumabe.

Até a data da escrita deste relatório, 37 consultas públicas foram realizadas pelo CONITEC este ano. Dentre estas estão três consultas envolvendo a Esclerose Múltipla: 1) uma proposta de novo PCDT para a Esclerose Múltipla (CP 3/2019); 2) a incorporação do Ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (CP 9/2019); 3) a incorporação do Ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (CP 10/2019). De maneira similar às consultas realizadas em 2018, a recomendação inicial da incorporação dos medicamentos consultados foi negativa.

A resposta novamente foi majoritariamente contra a recomendação das incorporações. Na CP 9/2019, 96,10% das respostas técnicas foram totalmente contra a recomendação da CONITEC e 93,54% das experiências e opiniões se colocaram contra a recomendação preliminar. Na CP 10/2019 foi observado 92,95% das respostas técnicas contra a recomendação e 91,6% das experiências e opiniões contra o parecer. Independente da resposta do público, a CONITEC não incorporou o Ocrelizumabe para nenhuma das indicações consultadas. O órgão relatou como fatores principais para a não incorporação a existência de terapias já disponíveis no sistema de saúde, assim como a falta de dados sobre o perfil de segurança do medicamento em larga escala em relação ao custo do medicamento.

Especificamente para a Esclerose Múltipla, o tratamento é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, mencionado na primeira parte do relatório. O documento é previsto pela lei 8080/90 e é definido como:

“Documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS”

Logo, o documento elaborado pela CONITEC é considerado como base norteadora do tratamento no âmbito do sistema público de saúde e versa sobre as opções

terapêuticas disponíveis para a pessoa com Esclerose Múltipla e define o diagnóstico e a forma adequada de tratamento para a Esclerose Múltipla.

Na avaliação do PCDT proposto na CP 3/2019, 86,9% dos respondentes avaliaram a proposta de PCDT como 'Boa' ou 'Muito Boa', porém frequentemente foi ressaltado que o SUS deveria incorporar medicamentos novos com maior agilidade, assim como melhorar a disponibilização dos medicamentos e alcance da rede para os usuários do sistema de saúde. O PCDT proposto foi aceito e está atualmente em vigência conforme as linhas descritas na primeira parte do relatório.

A dispensação dos medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla está sob a responsabilidade do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no âmbito da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Ao estar vinculada ao CEAF, o medicamento está disponibilizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e é financiada pelo ministério da saúde, devendo estar vinculada à um PCDT. No entanto, a dispensação é feita pela secretaria de saúde de estado ao usuário final.

Em um levantamento recente, a associação Amigos Múltiplos pela Esclerose - AME observou durante o período de 2015 até 2017 foram dispensadas 2.225.867 unidades de medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. A distribuição destes medicamentos está disponível no gráfico abaixo (fig. 21). O levantamento também relatou que aproximadamente 47% dos medicamentos utilizados por seus afiliados não estava disponível no momento da dispensação (em 2017) e que as falhas de abastecimento caíram de 73,2% para 47,2% durante o período observado. Os dados apontam para possíveis fragilidades no sistema de gestão em nível federal, uma vez que os medicamentos são somente dispensados pelas secretarias estaduais.

Perfil dos Medicamentos Dispensados para Esclerose Múltipla

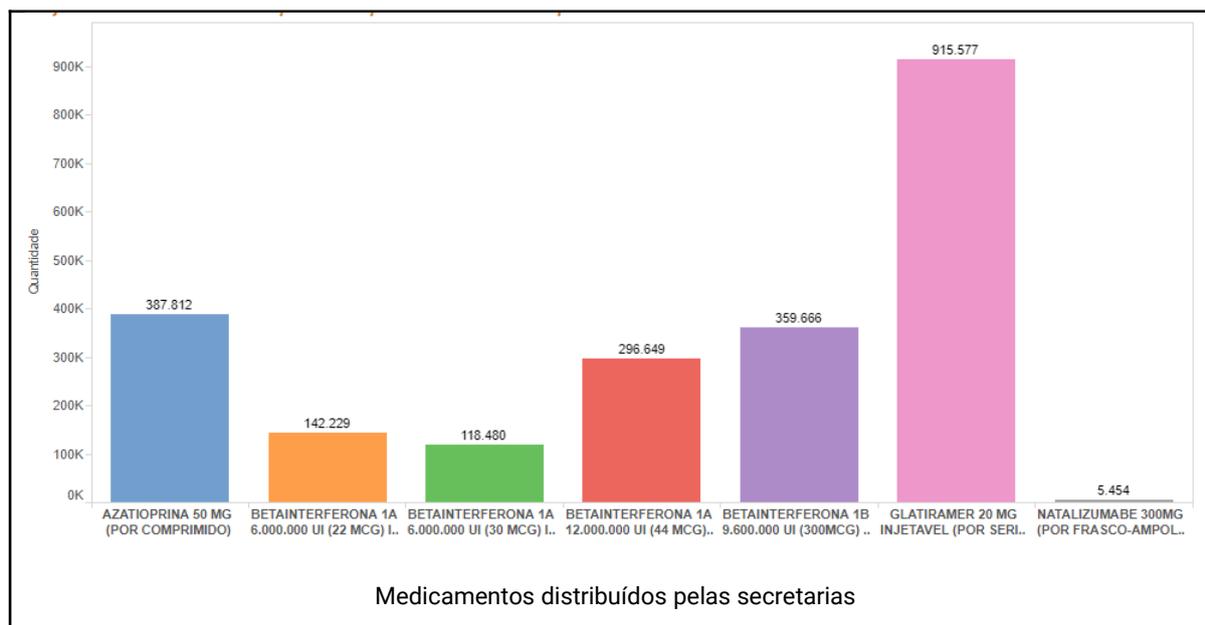


Figura 21: Medicamentos dispensados pelo MS para Esclerose Múltipla no período de 2015-2017

Uma instituição importante nas políticas públicas para as doenças raras são os centros de referência. Instituídos na PNDR, estes centros são instituições de saúde especializadas e capacitadas para o cuidado da pessoa com doença rara, assim com a Esclerose Múltipla. Atualmente existem oito centros de referência capacitados para o acompanhamento e tratamento da Esclerose Múltipla, sendo eles:

- O Hospital de Apoio de Brasília, no Distrito Federal
- A Associação de Pais e Amigos Excepcionais (APAE), em Anápolis - GO
- A Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), em Recife - PE
- O Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, em Curitiba - PR
- O Instituto Fernandes Figueira, no Rio de Janeiro - RJ
- O Hospital das Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre -RS
- O Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André - SP

- A Associação de Pais e Amigos Excepcionais (APAE), em Salvador - BA

Estes centros estão diretamente envolvidos no cuidado da pessoa com Doença Rara, porém a pessoa com Doença Rara ainda pode ser contemplada pela atenção no SUS em todas as outras esferas que necessite. Outros hospitais também possuem ambulatórios dedicados ao acompanhamento de pacientes com Esclerose Múltipla. O PCDT para a Esclerose Múltipla determina que o centro de referência seja o local responsável pela avaliação diagnóstica e prescrição de medicamentos para a pessoa com Esclerose Múltipla.

As associações de pacientes, familiares e amigos da pessoa com Esclerose Múltipla tem papel importante na defesa dos direitos deste grupo de pessoas. O mecanismo legal para criação destas associações é norteado pela lei 9790/99, que versa sobre a qualificação de pessoas jurídicas de direito privado, sem fins lucrativos, como Organizações da Sociedade Civil de Interesse Público, e pelo decreto 3100/99, que define requisitos a serem seguidos pelas pessoas jurídicas que se enquadrem na lei 9790/99.

As associações são definidas como grupos de pessoas que voluntariamente se unem em torno de uma causa e, no caso da Esclerose Múltipla, tem se mostrado como representantes da pessoa com Esclerose Múltipla no contexto das políticas públicas. Atualmente existem 32 associações que atuam especificamente em prol da pessoa com a Esclerose Múltipla, estando envolvidas na elaboração de políticas públicas, participação em comitês. Estas associações são a principal forma de organização social realizadas pelas pessoas com Esclerose Múltipla e contam com um grande número de associados.

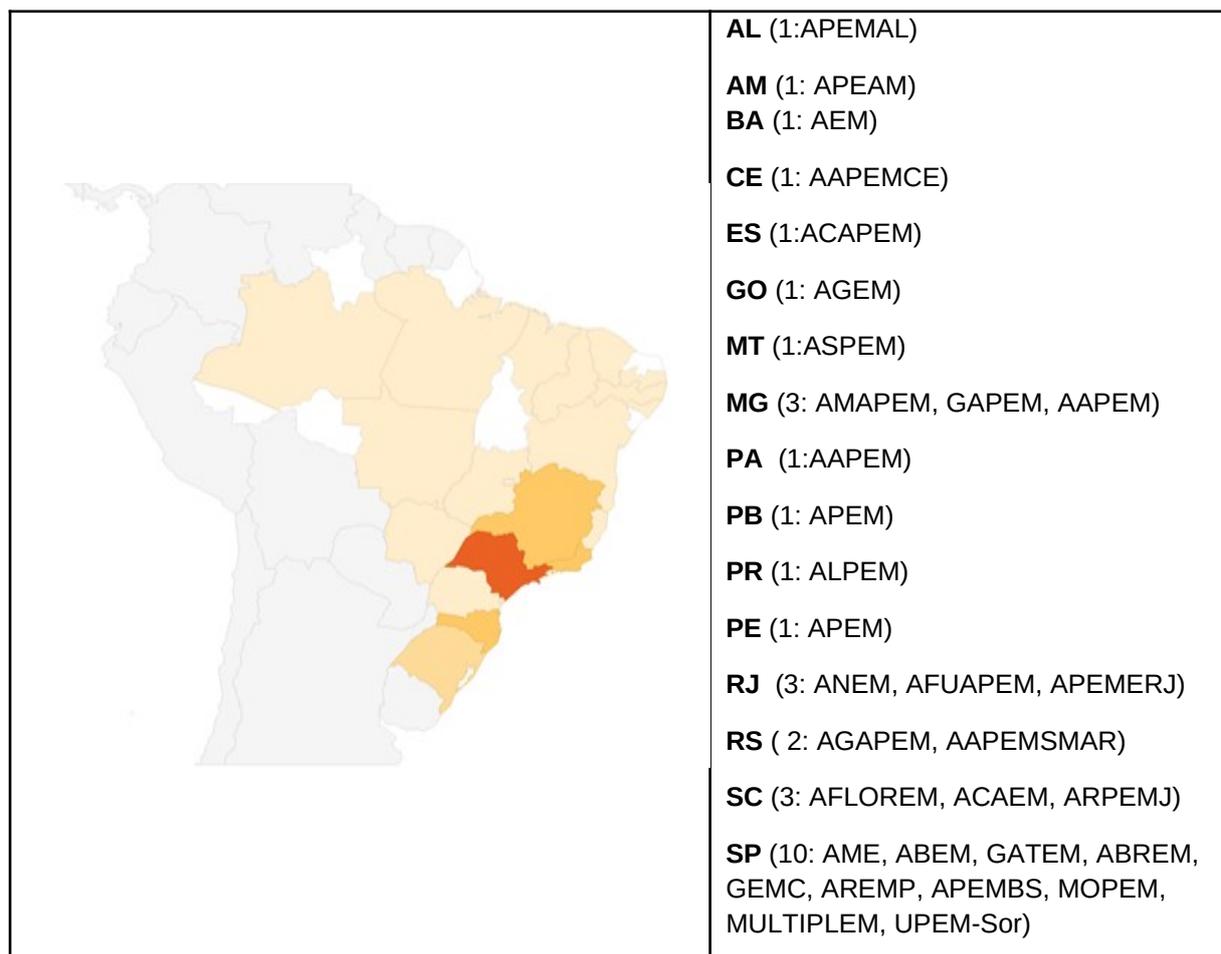


Figura 22. Mapa do Brasil com as associações de pacientes de EM

Existem movimentos nas mais diversas esferas públicas brasileiras dedicadas à defesa da pessoa com doença rara e com Esclerose Múltipla. Estes movimentos têm como finalidade a defesa dos interesses, assim como a busca de leis que os favoreçam e melhorem sua qualidade de vida. Exemplos notáveis são o Comitê Estadual de Defesa dos Direitos Humanos das Pessoas com Doenças Raras do Rio de Janeiro (CEDDHPD/RJ), a Comissão de Doenças Raras da OAB-CE e a Frente Parlamentar de Doenças Raras da Câmara Federal de Deputados. Também se torna mais comum a discussão de políticas voltadas para a pessoa com Doença Rara, o que aponta que existência destes movimentos sinaliza que, apesar de recentes, a sociedade tem tomado maior consciência da pessoa com Doença Rara, e por consequência, aumenta a notoriedade da realidade de doenças como a Esclerose Múltipla.

Um dos principais anseios da população com Esclerose Múltipla observados neste estudo foi relacionado a preocupações financeiras. A Esclerose Múltipla é

uma doença que pode promover a incapacidade nos indivíduos que a possuem, porém, a maioria das PcEM não apresentam deficiências visíveis. A lei 8.213/91, popularmente conhecida como lei das cotas, prevê no artigo 93 a obrigação das empresas de conceder ao menos 2% de vagas para indivíduos para beneficiários reabilitados ou portadores de deficiências.

Entretanto, o decreto 3.298/99 regulamenta a lei 7853/89, que dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, e define critérios legais para a o conceito de deficiência, deficiência permanente e incapacidade. Estes conceitos estão disponíveis na tabela abaixo:

Tabela 16 : Definições legais de deficiência conforme o decreto 3.298/99.

Conceito	Definição
Deficiência	Toda perda ou anormalidade de uma estrutura ou função psicológica, fisiológica ou anatômica que gere incapacidade para o desempenho de atividade, dentro do padrão considerado normal para o ser humano.
Deficiência permanente	Aquela que ocorreu ou se estabilizou durante um período de tempo suficiente para não permitir recuperação ou ter probabilidade de que se altere, apesar de novos tratamentos.
Incapacidade	Uma redução efetiva e acentuada da capacidade de integração social, com necessidade de equipamentos, adaptações, meios ou recursos especiais para que a pessoa portadora de deficiência possa receber ou transmitir informações necessárias ao seu bem-estar pessoal e ao desempenho de função ou atividade a ser exercida.

Embora a pessoa com Esclerose Múltipla apresenta sintomas que as incapacitam de maneira significativa, a característica de surtos na EMRR dificulta o enquadramento legal da PcEM como deficiente, separando-as da possibilidade de serem enquadradas como deficientes e obter o suporte legal oferecido à esta população.

Em suma, as políticas públicas disponíveis para o suporte à PcEM estão em uma fase de desenvolvimento, onde existem arcabouços legais que preveem benefícios para este conjunto de indivíduos, porém com uma carência de políticas públicas direcionadas à individualidade de sintomas existentes na Esclerose Múltipla. Assim, é imprescindível que sejam desenvolvidas políticas neste âmbito a fim de atender as necessidades não supridas das pessoas com Esclerose Múltipla.

Considerações Finais

Através dos dados obtidos, foi possível avaliar o perfil da Esclerose Múltipla no Brasil e seus impactos na sociedade. A Esclerose Múltipla é uma doença que atinge uma grande proporção de indivíduos jovens e cujo impacto afeta significativamente a sociedade e em nosso estudo foi possível observar que a Esclerose Múltipla atinge majoritariamente a população em plena idade produtiva, com a faixa etária de 20 até 65 anos contendo a esmagadora maioria dos respondentes no estudo.

Similar aos dados da literatura, grande parte dos respondentes ao estudo era do sexo feminino e apresentaram um grau de autonomia elevado em autoavaliação. No contexto das PcEM que obtiveram benefícios, o perfil observado também foi similar com predominância do sexo feminino e pessoas em idade produtiva.

A prevalência da EM nesta população é um fator que implica em uma maior oneração aos sistemas de seguridade social como o INSS e o SUS, uma vez que constitucionalmente estes sistemas são responsáveis pelo suporte à PcEM.

Na EM, existem duas categorias de custos envolvidos com a convivência com a Esclerose Múltipla: Os custos diretos, que estão relacionados ao tratamento médico, hospitalar e medicamentoso e; os custos indiretos, que são aqueles envolvidos com a perda de produtividade associada à EM.

Na nossa avaliação, os principais custos com a Esclerose Múltipla estão associados não somente à aquisição de medicamentos pelos indivíduos com EM (ou pelas entidades públicas), mas também com custos associados à perda de produtividade, incluindo a concessão de benefícios temporários, como o auxílio doença, e definitivos, como a aposentadoria por invalidez. Nos dados avaliados, foram observados que os benefícios temporários gera, em média, 4 meses de afastamento do trabalho por ano. Por outro lado, a taxa de aposentadoria precoce na população avaliada foi muito elevada, com uma fração majoritária dos beneficiários deixando a força de trabalho 20 anos antes da idade mínima para aposentadoria.

É importante notar que a Esclerose Múltipla traz importantes desafios para a PcEM, principalmente no que tange a sua possibilidade de manter-se empregada: Embora no início da doença a capacidade produtiva seja plena, é observado que

com o passar dos anos com a convivência da EM aparecem problemas relacionados aos sintomas da doença.

Somado à estes fatores, a natureza errática dos sintomas da EMRR pode trazer situações desconfortáveis como a desvalorização dos sintomas sofridos pela PcEM quando estes são invisíveis. Esta desvalorização gera um estigma sobre o empregado que é visto com maus olhos pelos empregadores, segundo relatos. É notório o desconhecimento da EM pela sociedade, que confunde a doença com síndromes como a Esclerose Lateral Amiotrófica, demências ou doenças psiquiátricas.

Foi observado o impacto da incapacidade crescente sobre o aspecto ocupacional e as medidas demandadas pelas PcEM para a reintegração na força de trabalho, assim como àquelas necessárias para a manutenção do estado empregatício. Notou-se que as PcEM possuem a necessidade de maior flexibilização de suas rotinas de trabalho para lidar com os sintomas, e que frequentemente sua capacidade para trabalho era mantida quando tal necessidade era atendida.

Exemplos dessas adaptações envolvem a mudança de função e atividades para acomodação da PcEM e das adaptações ambientais e ocupacionais relatadas como a flexibilização ou redução da carga horária. Também foi observado que a aposentadoria é frequentemente relatada como um alívio pois remove preocupações financeiras envolvidas na EM.

Apesar das dificuldades relatadas, existe um número de mecanismos legais voltados para a defesa da pessoa com Esclerose Múltipla, como a Política Nacional de Doenças Raras. A PNDR determina guias para o cuidado adequado e a manutenção da autonomia da PcEM. Estas políticas têm como consequência a priorização da incorporação de tecnologias pela CONITEC e a elaboração dos PCDTs direcionados para estas doenças.

Apesar destas políticas públicas, existe o desencontro entre o amparo legal e a capacidade administrativas, com as faltas de medicamentos e demora na atualização como fator de defasagem das políticas públicas em relação à literatura mais atual sobre o tratamento na Esclerose Múltipla. Ademais, existem mecanismos legais voltados para a proteção da PcEM como associações e frentes que buscam a consolidação de políticas públicas para esta população. No entanto, as leis não são

totalmente abrangentes às peculiaridades deste público e carecem de políticas direcionadas às PcEM.

Infelizmente, a despeito desses esforços, falta conhecimento público sobre a Esclerose Múltipla. A doença é pouco conhecida pela população, o que torna seus sintomas, dificuldades e tratamentos pouco acessíveis para aqueles que dependem do conhecimento destes. Desta forma, é imprescindível que existam medidas que visem aumentar a conscientização da EM no âmbito sociocultural a fim de garantir a representatividade e o acesso desta população ao tratamento adequado.

A garantia do acesso ao diagnóstico e tratamento adequado é imprescindível na EM. Indivíduos que são tratados precocemente apresentam um retardo significativo na progressão de sintomas com menos eventos negativos e melhor qualidade de vida. Desta forma, os custos associados a esse paciente são menores devido a menor taxa de desemprego, maior produtividade e menor taxa de afastamento pela previdência. Neste contexto, é necessário que exista a disponibilidade de recursos para o diagnóstico e opções terapêuticas que atendam a PcEM de maneira adequada.

A lentificação da progressão da doença na Esclerose Múltipla pode garantir maior autonomia e capacidade às PcEM, mantendo-as mais ativas, saudáveis e com maior qualidade de vida pelo maior tempo possível.

Referências:

1. Aguirre-Cruz L. et al, **Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans**, *Autoimmunity*. 2011 Nov;44(7):571-5
2. Alschuler, K. N., Ehde, D. M., & Jensen, M. P. **The co-occurrence of pain and depression in adults with multiple sclerosis**. *Rehabilitation psychology*, 58(2), 217–221. , 2013
3. Appleton, D. et al, **Our disease: a qualitative meta-synthesis of the experiences of spousal/partner caregivers of people with multiple sclerosis**, *Scand J Caring Sci*; 2018; 32; 1262– 1278
4. Arewasikporn, et al, **Cognitive and affective mechanisms of pain and fatigue in multiple sclerosis**. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 37(6), 544–552, 2018
5. Arroyo R, Massana M, Vila C., **Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study**. *Int J Neurosci*. 2013 Dec;123(12):850-8.
6. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, **Atlas da Esclerose Múltipla 2013**, página oficial da ABEM, 2015. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/>>. Acesso em 01/08/2019
7. Battaglia, M., et al, **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy**. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), 104–116. (2017)
8. Beghi, E. et al., **Prediction of Falls in Subjects Suffering From Parkinson Disease, Multiple Sclerosis, and Stroke**, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Volume 99, Issue 4, 641 - 651
9. Ben Ari Shevil E1, Johansson S, Ytterberg C, Bergström J, von Koch L. **How are cognitive impairment, fatigue and signs of depression related to participation in daily life among persons with multiple sclerosis?** *Disabil Rehabil*. 2014;36(23):2012-8. doi: 10.3109/09638288.2014.887797. Epub 2014 Feb 14.
10. Bermel R.A, Naismith, R.T, **Using MRI to make informed clinical decisions in multiple sclerosis care**, *Current Opinion in Neurology*: June 2015 - Volume 28 - Issue 3 - p 244–249

11. Bishop M., & Rumrill, P.D, **Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment**, Work, vol. 52, no. 4, pp. 725-734, 2015
12. Bitarafan S. et al, **Impact of Vitamin A Supplementation on Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis**. Arch Iran Med. 2015 Jul;18(7):435-40. doi: 0151807/AIM.008.
13. Bodini B. et al. **T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis**. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(1):72–77. doi:10.1136/jnnp.2009.201574
14. Bogdan F. G. et al, **Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand?** Continuum (Minneap Minn). 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-21. doi: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65.
15. BRAGA, D.M. et al . **Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 74, n. 6, p. 433-438, June 2016
16. Brasil, **DECRETO Nº 3.298, DE 20 DE DEZEMBRO DE 1999**, Regulamenta a Lei no 7.853, de 24 de outubro de 1989, dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, consolida as normas de proteção, e dá outras providências., 199
17. Brasil, **LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011**, Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011
18. Brasil, **LEI Nº 7.853, DE 24 DE OUTUBRO DE 1989**, Dispõe sobre o apoio às pessoas portadoras de deficiência, sua integração social, sobre a Coordenadoria Nacional para Integração da Pessoa Portadora de Deficiência - Corde, institui a tutela jurisdicional de interesses coletivos ou difusos dessas pessoas, disciplina a atuação do Ministério Público, define crimes, e dá outras providências.
19. Brasil, **LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990**, Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, 1990
20. Brasil, **PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014**, Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção

Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio, 2014

21. Brasil. **LEI No 9.790, DE 23 DE MARÇO DE 1999**, Dispõe sobre a qualificação de pessoas jurídicas de direito privado, sem fins lucrativos, como Organizações da Sociedade Civil de Interesse Público, institui e disciplina o Termo de Parceria, e dá outras providências, 199
22. Broła W., Mitosek-Szewczyk K., Opara J. **Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis**. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(4):272-9. doi: 10.1016/j.pjnns.2014.07.009. Epub 2014 Jul 30.
23. Buchanan, R., Radin, D., Chakravorty, B. J., & Tyry, T. **Perceptions of informal care givers: Health and support services provided to people with multiple sclerosis**. *Disability and Rehabilitation*, 32(6), 500–510., 2010.
24. Buchanan R., Radin D., Huang C. **Burden among male caregivers assisting people with multiple sclerosis**. *Gend Med.* 2010 Dec;7(6):637-46.
25. Bøe Lunde, H. M., Telstad, W., Grytten, N., Kyte, L., Aarseth, J., Myhr, K. M., & Bø, L. **Employment among patients with multiple sclerosis-a population study**. *PloS one*, 9(7), e103317, 2014
26. Câmara R. H., **Análise de conteúdo: da teoria à prática em pesquisas sociais aplicadas às organizações**, Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia, 6(2), jul-dez, 2013,179-191
27. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al **Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life**, *Postgraduate Medical Journal* 2017;93:143-147.
28. Carter A, et al, **Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial**. *Mult Scler.* 2014
29. Charles Pierrot-Deseilligny, **Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis**, *J Neurol.* 2009 Sep; 256(9): 1468–1479.
30. Chiu, C. et al, **Employment as a health promotion intervention for persons with multiple sclerosis**, *Work*, vol. 52, no. 4, pp. 749-756, 2015
31. Clark L. e Clark O., **Doenças raras e a necessidade de políticas públicas**, Evidências Consultoria, 2013

32. Clemens, Laura et al., **How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review**, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 26, 183 - 191
33. Cocco, E. et al. (2015) **Influence of treatments in multiple sclerosis disability: A cohort study**, *Multiple Sclerosis Journal*, 21(4), pp. 433–441.
34. Coleman, C. I. et al, **Impact of mobility impairment on indirect costs and health-related quality of life in multiple sclerosis**. *PloS one*, 8(1), . 2013
35. Confavreux C., Vukusic S. **Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept**. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16. Epub 2006 Jan 16.
36. Coote S, Finlayson M, Sosnoff JJ., **Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis**, *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 May;95(5):862-6. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.018. Epub 2013 Nov 8.
37. Coote S et al, **Falls in People With Multiple Sclerosis Who Use a Walking Aid: Prevalence, Factors, and Effect of Strength and Balance Interventions**, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;94:616-21
38. Cramer, H. et al, **Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis**. *PloS one*, 9(11), (2014).
39. da Silva N. et al, **Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study**. *BMC Health Serv Res*. 2016 Mar 24;16:102. doi: 10.1186/s12913-016-1352-3.
40. DeStefano et al, **Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes**, *Neurology*. 2010 Jun 8;74(23):1868-76.
41. Dobson R., Ramagopalan R., Giovannoni G., **The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis**, *Multiple Sclerosis Journal*, v.18 n.5, p. 600-604
42. Dodd, K. et al., **Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial**, *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), pp. 1362–1374, 2011
43. Doogan, C., & Playford, E. D. **Supporting work for people with multiple sclerosis**. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), 646–650, 2016

44. do Olival, G.S. et al, **Multiple sclerosis and herpesvirus interaction**, Arquivos de Neuro-Psiquiatria, vol.71 no.9B, São Paulo Sept. 2013
45. Doshi A, Chataway J., **Multiple sclerosis, a treatable disease**, Clin Med (Lond). 2017 Dec; 17(6): 530–536. Emerging and Evolving Topics in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Treatments pp 105-115 |
46. Duglonski D. et al, **Possible antecedents and consequences of self-esteem in persons with multiple sclerosis: Preliminary evidence from a cross-sectional analysis**, Rehabilitation Psychology, Vol 57(1), Feb 2012, 35-42
47. ESTRUTTI, Carolina Martines et al . **Employment status of people diagnosed with multiple sclerosis in Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 77, n. 5, p. 341-345, May 2019 .
48. Fantoni-Quinton et al, **Impact of multiple sclerosis on employment and use of job-retention strategies: The situation in France in 2015**, Journal of Rehabilitation Medicine
49. Fazekas, F. et al, **Decision-making for and impact of early immunomodulatory treatment: the Austrian Clinically Isolated Syndrome Study (ACISS)**. European Journal of Neurology, n.17, 2010
50. Fernández O et al, **Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study)**, J Neurol. 2010 Sep;257(9):1500-7
51. Fili L et al, **Spatiotemporal distribution of white matter lesions in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis**, Mult Scler. 2012 Nov;18(11):1577-84
52. Filippi M, et al. **MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines**, Lancet Neurol. 2016;15(3):292–303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
53. Filippi M & Rocca M.A, **Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis**, Current Opinion in Neurology: June 2010 - Volume 23 - Issue 3 - p 212–217
54. Fisniku et al, **Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis**, Brain, Volume 131, Issue 3, March 2008, Pages 808–817,

55. Flachenecker, P, Henze, T, Zettl, UK. **Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life.** Acta Neurol Scand: 2014: 129: 154–162.
56. Flensner, G. et al, **Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study.** BMC public health, 13, 224., 2013
57. Flores-Alvarado L.J. et al, **Pathogenic mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis.** Invest Clin. 2015 Jun;56(2):201-14.
58. Forslin, Mia et al, **Predictors for Employment Status in People With Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Observational Study,** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 99, Issue 8, 1483 - 1490
59. Fragoso, Y.D, **Modifiable environmental factors in multiple sclerosis** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.72 no.11 São Paulo Nov. 2014
60. Frndak, S. E. et al. **Disclosure of disease status among employed multiple sclerosis patients: Association with negative work events and accommodations.** *Multiple Sclerosis Journal*, 21(2), 225–234, 2015
61. Frndak, Seth E. et al., **Negative work events reported online precede job loss in multiple sclerosis,** Journal of the Neurological Sciences, Volume 357, Issue 1, 209 - 214
62. Frndak S.E. et al, **Latent profile analysis of regression-based norms demonstrates relationship of compounding MS symptom burden and negative work events.** Clin Neuropsychol. 2016 Oct;30(7):1050-62.
63. Gabriel A.,Rane S.G & Villa, K.F., **The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature,** Journal of Medical Economics, 16:5, 639-647, 2013
64. Gaetani, L., Prosperini, L., Mancini, A. et al. **2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes,** J Neurol (2018) 265: 2684
65. Gajofatto A., Turatti M. & Benedetti M.D., **Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives,** Expert Review of Neurotherapeutics, 17:4, 393-406, 2017

66. Giannì C, Prosperini L, Jonsdottir J, Cattaneo D, **A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach**, Clin Rehabil. 2014 Jul;28(7):704-16, 2014
67. Giovannoni, G. et al., **Brain health: time matters in multiple sclerosis**, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 9, S5 - S48
68. Glad SB, Nyland H, Aarseth JH, et al, **How long can you keep working with benign multiple sclerosis?** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2011;82:78-82.
69. Glanz, B.I. et al, **Work Productivity in Relapsing Multiple Sclerosis: Associations with Disability, Depression, Fatigue, Anxiety, Cognition, and Health-Related Quality of Life**, Value in Health, Volume 15, Issue 8, 1029 - 1035
70. Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V. et al, **Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis**, Neurol Sci (2009) 30: 15
71. Gout et al, **Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a "first" demyelinating event.**, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Mar;82(3):323-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.166421. Epub 2010 Nov 19.
72. Grant WB1. **An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels.** Eur J Clin Nutr. 2011 Sep;65(9):1016-26. doi: 10.1038/ejcn.2011.68. Epub 2011 Jul 6.
73. Guerrero-García J.J. et al, **Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines.** Mediators Inflamm. 2016;2016:4036232. Epub 2016 Sep 18.
74. Gunn, H. et al, **Risk factors for falls in multiple sclerosis: an observational study**, Multiple Sclerosis Journal, 19(14), pp. 1913–1922, 2013
75. Gustavo San Martin, **Distribuição da falta esclerose múltipla (2015 a 2017)**, Observatório Esclerose Múltipla. Disponível em <<https://observatorioem.org.br/falta-remedio-em-sus/>>
76. Gyllensten H, Wiberg M, Alexanderson K, et al **How does work disability of patients with MS develop before and after diagnosis? A nationwide cohort study with a reference group** ,BMJ Open 2016;6:e012731, 2016
77. HAMPSHIRE-ARAÚJO, Fabrício et al . **Malignant multiple sclerosis: clinical and demographic prognostic factors.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 75, n. 3, p. 139-141, Mar. 2017 .

78. Happe, L, **Choosing the Best Treatment for Multiple Sclerosis: Comparative Effectiveness**, Safety, and Other Factors Involved in Disease-Modifying Therapy Choice, *Current Topics in Multiple Sclerosis*, 2013
79. HART F, BAINBRIDGE, J, **Current and Emerging Treatment of Multiple Sclerosis**, Cost-Effectiveness of Disease- Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: A Managed Care Perspective, 2016
80. Hartung D. M, **Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA**. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(4), 1018–1026 (2017).
81. Havrdova, E. et al. **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic**, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), pp. 41–52. (2017)
82. Hillman, L. **Caregiving in Multiple Sclerosis**. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), 619–627. 2013.
83. Honan, C., Brown, R., & Batchelor, J. **Perceived Cognitive Difficulties and Cognitive Test Performance as Predictors of Employment Outcomes in People with Multiple Sclerosis**. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(2), 156-168, 2015
84. Hurwitz B.J., **Analysis of current multiple sclerosis registries**, *Neurology*, v76,n.4, p.7-13, 2011.
85. Hurwitz B.J., **The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes**. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(4):226–230. doi:10.4103/0972-2327.58276
86. Huss AM et al, **Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome**, *J Neurol*. 2016;263(12):2499–2504. doi:10.1007/s00415-016-8302-1
87. Incerti, C.C., Argento, O., Magistrale, G. et al, **Adverse working events in patients with multiple sclerosis**, *Neurol Sci*, 38: 349. 2017
88. Inusah et al, **Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2010 Dec;16(12):1414-21
89. *Invest Clin*. 2015 Jun;56(2):201-14.

90. J. I. Ivanova, R. E. Bergman, H. G. Birnbaum, A. L. Phillips, M. Stewart & D. M. Meletiche **Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US**, Journal of Medical Economics, 15:3, 601-609, 2012
91. Jokubaitis VG1, Butzkueven H2. **A genetic basis for multiple sclerosis severity: Red herring or real?** Mol Cell Probes. 2016 Dec;30(6):357-365.,2018
92. Kalron, A., **Gait variability across the disability spectrum in people with multiple sclerosis**, Journal of the Neurological Sciences, Volume 361, 1 - 6
93. Kargarfard, M. et al, **Effect of Aquatic Exercise Training on Fatigue and Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis**,Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 93, Issue 10, 1701 - 1708, 2012
94. Kirk-Brown, A., Van Dijk, P., Simmons, R., Bourne, M., & Cooper, B. (2014). **Disclosure of diagnosis of multiple sclerosis in the workplace positively affects employment status and job tenure**. Multiple Sclerosis Journal, 20(7), 871–876.
95. Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., & Jönsson, B. (2006). **Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis**. The European Journal of Health Economics, 7(S02), 5–13
96. Koch, M. W. et al.**Hand dexterity and direct disease related cost in multiple sclerosis**, Journal of the Neurological Sciences, Volume 341, Issue 1, 51 - 54
97. Koch-Henriksen, N. et al.**The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology**, The Lancet Neurology, Volume 9, Issue 5, 520 - 532
98. Kolasa K., **How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review**, Przegl Epidemiol.;n.67, v.1, p.75-79,2013
99. Kordovski, V. M. et al., **Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat?** Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 4, Issue 5, 409 - 413
100. Koutsouraki E., Costa V. & Baloyannis V., **Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review**, International Review of Psychiatry, 22:1, 2-13, 2010
101. Krause, I., Kern, S., Horntrich, A., & Ziemssen, T. **Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors**. Multiple Sclerosis Journal, 19(13), 1792–1799, 2013

102. Krokavcova, M. et al, **Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis**, Disability and Rehabilitation, 32:21, 1742-1748, 2010
103. Krokavcova M. et al, **Employment status and perceived health status in younger and older people with multiple sclerosis.**, Int J Rehabil Res. 2012 Mar;35(1):40-7
104. Kuhle, J, Disanto, G, Dobson, R. **Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study**. Mult Sclerosis, v.21, n.8, p.1013–1024, 2015
105. Kurtzke, J.F., **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)**, NEUROLOGY (Cleveland), v.33, p.1444-52, 1983
106. LANA-PEIXOTO, Marco A. et al . **The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 70, n. 2, p. 102-107, Feb. 2012 .
107. Laroni A. et al, **Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study**, Neurology. 2017 Nov 1 Published online 2017 Nov 1. doi: 10.1212/WNL.0000000000004686
108. Lebrun-Frenay, C. et al., **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France**, Multiple Sclerosis Journal, 23(2_suppl), pp. 65–77. (2017)
109. Leslie M et al, **Patterns in workplace accommodations for people with multiple sclerosis to overcome cognitive and other disease-related limitations**. NeuroRehabilitation. 2015;37(3):425-3
110. Lorscheider J. et al, **Defining secondary progressive multiple sclerosis**, Brain, Volume 139, Issue 9, September 2016, Pages 2395–2405
111. Lublin F.D. et al. **Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions**. Neurology. 2014;83(3):278–286.
112. Lublin F.D. **New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification**, Eur Neurol 2014;72(suppl 1):1-5 <https://doi.org/10.1159/000367614>
113. Lucchinetti C. et al, **Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination**. Ann Neurol. 2000 Jun;47(6):707-17.

114. Lúcio, A. C., et al, **Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis.** *Neurourol. Urodyn.*, 29: 1410-1413, 2010
115. Lúcio, A.C. et al, **Pelvic Floor Muscle Training With and Without Electrical Stimulation in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis,** *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing.* 43(4):414–419, JULY/AUGUST 2016
116. Magyari, M. , **Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response,** *DANISH MEDICAL JOURNAL,* 2016;63(3):B5212
117. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA., **Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry.** *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1432-7.
118. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. **Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age.** *Mult Scler.* 2017;23(14):1938–1946. doi:10.1177/1352458517690618
119. Markowitz C.E., **A Data-Driven Approach to Improving Clinical and Economic Outcomes in Multiple Sclerosis,** *MD Multiple Sclerosis Update Supplements,* 2013
120. MARQUES, Vanessa Daccach 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. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 76, n. 8, p. 539-554, Aug. 2018 .
121. Marrie R.A.et al, **The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review.** *Mult Scler.* 2015 Mar;21(3):305-17. doi: 10.1177/1352458514564487. Epub 2015 Jan 12.
122. Matas, C.G. et al . **Auditory evoked potentials and multiple sclerosis.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 68, n. 4, p. 528-534, Aug. 2010.
123. Mattarozzi, K., Casini, F., Baldin, E., Baldini, M., Lugaresi, A., Milani, P., ... G.E.Ro.N.I.Mu.S. Group (2016). **Assessing subjective quality of life domains after multiple sclerosis diagnosis disclosure.** *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy,* 19(2), 437–447.

124. McClurg D, Harris F, Goodman K, et al. **Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT.** Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018 Oct.
125. McDonald, I. et al , **Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.** Ann Neurol., 50: 121-127. 2001
126. Mesliniene S et al, **Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis.** Endocr Pract. 2013 Jan-Feb;19(1):129-36. doi: 10.4158/EP12152.RA. Review.
127. Miller, D.H., Chard, D.T., Ciccarelli, O. **Clinically isolated syndromes.** Lancet Neurol 2012; 11: 157–169.
128. Milo, R. , **Effectiveness of multiple sclerosis treatment with current immunomodulatory drugs,** Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2015
129. Miloa R. & Kahanaab E., **Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment,** Autoimmun Rev. Mar;v.9,n.5,p.387-94, 2010
130. Ministério de Saúde, **Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção,** Página do Ministério da Saúde, disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>, acessado em 01/08/2018
131. Moccia, M., Palladino, R., Lanzillo, R., Triassi, M. and Brescia Morra, V. (2017), **Predictors of the 10-year direct costs for treating multiple sclerosis.** *Acta Neurologica Scandinavica*, 135: 522– 528.
132. Mohamadi, A., Davoodi-Makinejad, M., Azimi, A., & Nafissi, S, **Personality characteristics in MS patients: The role of avoidant personality.** *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 144, 23–27. 2016.
133. Moore, Phil, et al. **Demographic and Clinical Factors Associated with Changes in Employment in Multiple Sclerosis,** Multiple Sclerosis Journal, vol. 19, no. 12, Oct. 2013, pp. 1647–1654,
134. Moore P. et al, **Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis,** Mult Scler. 2013 Oct;19(12):1647-54
135. Morovic S., Zamboni P. **CCSVI is associated with multiple sclerosis.** Neurol Res. 2012 Oct;34(8):770-9. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000035.

136. Morrow, S.A et al, **Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline**, Clin Neuropsychol.24(7):1131-45. 2010
137. Motl RW, Sandroff BM, **Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis**.Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Sep;15(9):62
138. Mowry, E. M., **Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors**, Neurologic Clinics, Volume 29, Issue 2, 279 - 292
139. MS@Work Study Group (2015). **The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis**. BMC neurology, 15, 134.
140. MSIF, **Global MS Employment Report 2016**, Multiple Sclerosis International Foundation, 2016. Disponível em <<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf>>
141. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S., **Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study**. Clin Rehabil. 2013 Dec;27(12):1126-36. doi: 10.1177/0269215513491586. 2013
142. NEGREIROS, André Augusto Lemos Vidal de et al . **Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 73, n. 9, p. 741-745, Sept. 2015 .
143. Negrotto, L. et al, **Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America**, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 22, 97 - 102
144. NOGUEIRA, L.A.C et al . **The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 67, n. 3b, p. 812-817, Sept. 2009
145. Ojeda E. et al, **Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America**, Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 115, Issue 4, 2013,Pages 381-387
146. Orbach R. et al, **Comparison of Disease Activity in SPMS and PPMS in the Context of Multicenter Clinical Trials**, PLoS One. 2012; 7(10): e45409

147. Oreja-Guevara, C. et al. **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain**, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), pp. 166–178. (2017)
148. Ožura A., Erdberg P., Šega, S., **Personality characteristics of multiple sclerosis patients: A Rorschach investigation**, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 112, Issue 7, 2010, Pages 629-632,
149. Pakpoor J., Ramagopalan S., **Evidence for an Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis**, *Curr Top Behav Neurosci*. 2015
150. Parisé, H. et al, **Direct and indirect cost burden associated with multiple sclerosis relapses: Excess costs of persons with MS and their spouse caregivers**, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 330, Issue 1, 71 - 77
151. Paul Browne, PhD, Dhia Chandraratna, PhD, Ceri Angood, MPH, Helen Tremlett, PhD, Chris Baker, MPH, Bruce V. Taylor, MD, and Alan J. Thompson, MD, FRCP, **Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity** *Neurology*. 2014 Sep 9; 83(11): 1022–1024.
152. Pflieger, C. C., Flachs, E. and Koch-Henriksen, N. (2010), **Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment—a historical prospective cohort study**, *Multiple Sclerosis Journal*, 16(1), pp. 121–126
153. Pieter A Van Dijk, Andrea K Kirk-Brown, Bruce Taylor, Ingrid van der Mei **Closing the gap: Longitudinal changes in employment for Australians with multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1415-1423
154. Prosperini L, et al, **Visuo-proprioceptive training reduces risk of falls in patients with multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2010 Apr;16(4):491-9
155. Rabadi, M.H. & Vincent, A.S, **Comparison of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale and the Functional Independence Measure: measures of multiple sclerosis-related disability**, *Disability and Rehabilitation*, 35:22, 1877-1884, 2013
156. Raggi A. ,et al, **Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants**, *Disability and Rehabilitation*, 38:10, 936-944, 2016
157. Rajagopalan K. et al, **Comparing costs and absences for multiple sclerosis among US employees: pre- and post-treatment initiation**, *Current Medical Research and Opinion*, 27:1, 179-188

158. Rejdak K., Jackson S., Giovannoni G.. **Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians**, British Medical Bulletin, v.95, n.1, p.79–104, 2010.
159. Renoux, C., **Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors**, Neurologic Clinics, Volume 29, Issue 2, 293 - 308
160. RIBEIRO, Sônia Beatriz Félix et al . **Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 69, n. 2a, p. 184-187, Apr. 2011 .
161. Rice C.M. et al **Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges**, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2013;84:1100-1106.
162. Rimkus, C. M., et al, Gray matter networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(3), 382–391, 2019
163. ROCHA, A. J. da et al . **Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI**. Arq. Neuro-Psiquiatria, São Paulo , v. 71, n. 9B, p. 738-746, 2013 .
164. ROJAS, J.A. et al . **Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 74, n. 3, p. 235-243, Mar. 2016 .
165. ROMANO, Marina et al . **There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 71, n. 8, p. 549-555, Aug. 2013 .
166. Roy, S. et al, **Trait neuroticism, extraversion, and conscientiousness in multiple sclerosis: Link to cognitive impairment?**, Multiple Sclerosis Journal, 24(2), pp. 205–213. 2018
167. Rumrill PD, Roessler RT, Li J, Daly K, Leslie M, **The employment concerns of Americans with multiple sclerosis: Perspectives from a national sample**. Work. 2015;52(4):735-48
168. Šabanagić-Hajrić S, Alajbegović A., **Impacts of education level and employment status on health-related quality of life in multiple sclerosis patients**, Med Glas (Zenica). 2015 Feb;12(1):61-7.
169. Salter A. et al, **Employment and absenteeism in working-age persons with multiple sclerosis**, Journal of Medical Economics, 20:5, 493-502, 2017

170. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. **The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability.** Brain. 2010;133(Pt 7):1914–1929. doi:10.1093/brain/awq118
171. Schiavolin et al, **Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature**, International Journal of Rehabilitation Research. 36(2):105–111, JUNE 2013
172. Simpson Jr S. et al, **Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.82, n.10, p.1132-41, 2011
173. Stathopoulou A, Christopoulos P, Soubasi E, Gourzis P, **Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients: assessment and treatment.** Int Rev Psychiatry. 2010;22(1):43-54.
174. Stawowczyk, E. et al, **The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis**, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 15:5, 759-786, 2015
175. Svensson, J, Borg, S, Nilsson, P. **Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity.** Acta Neurol Scand 2014: 129: 13– 20.
176. Sweetland, J. , Howse, E. & Playford D.E, **A systematic review of research undertaken in vocational rehabilitation for people with multiple sclerosis**, Disability and Rehabilitation, 34:24, 2031-2038,2012
177. Tallantyre E.C. et al, **Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease**, Brain, Volume 132, Issue 5, May 2009, Pages 1190–1199
178. Taylor B.V. et al, **Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events**, Mult Sclerosis, v.16, n.4, p.398-405, 2010.
179. Thomas Berger, **Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe**, Expert Review of Neurotherapeutics, 13:sup1, 3-7, DOI: 10.1586/ern.13.3, 2013
180. Thompson, A. et al , **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom**, Multiple Sclerosis Journal, 23(2_suppl), pp. 204–216. (2017)

181. Thompson Et Al, **Diagnosis Of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions Of The McDonald Criteria**, *Lancet Neurol* 2017, Volume 17, Issue 2, P162-173, February 01, 2018
182. Tintore M et al, **Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis**, *Brain*, n,138, v.7,p.1863-1874 *Brain*, 2015
183. Türk Börü, Ülkü et al. **Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey**, *Medicine* vol. 97,42 (2018): e12856. doi:10.1097/MD.00000000000012856,
184. Uman LS. **Systematic reviews and meta-analyses**. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57–59.
185. van der Hiele, K. et al, **Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**. *PloS one*, 10(6), e0129228. 2015.
186. Van der Hiele K et al, **A Pilot Study on Factors Involved with Work Participation in the Early Stages of Multiple Sclerosis**. *PLOS ONE* 9(8): e105673., 2014
187. van Gorp, D. et al. **The capability set for work - correlates of sustainable employability in workers with multiple sclerosis**. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 113. , 2018
188. Vitor B.C. et al, **Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study**, *Sao Paulo Med. J.* vol.135 no.3 São Paulo May/June 2017
189. Wallin, M. T et al., **Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**, *The Lancet Neurology*, Volume 18, Issue 3, 269 - 285, 2016
190. Weinshenker, B. G. et al, **The Natural History Of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study: I. Clinical Course And Disability**, *Brain*, Volume 112, Issue 1, February 1989, Pages 133–146,
191. Wendel-Haga M.,Celius E.G., **Is the hygiene hypothesis relevant for the risk of multiple sclerosis?** *Acta Neurol Scand*, v.136, n.201, p.26-30, 2017.
192. Wicks CR, Ward K, Stroud A, Tennant A, Ford HL., **Multiple sclerosis and employment: Associations of psychological factors and work instability**. *J Rehabil Med*. 2016 Oct 12;48(9):799-805

193. Wundes, A., Brown, T., Bienen, E. J., & Coleman, C. I. (2010). **Contribution of intangible costs to the economic burden of multiple sclerosis.** Journal of Medical Economics, 13(4), 626–632.
194. Wundes A. et al, **Contribution of intangible costs to the economic burden of multiple sclerosis.** J Med Econ. 2010;13(4):626-32
195. Yermakov, S. et al, **Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis,** Journal of Medical Economics, 18:9, 711-720, 2015
196. YSRRAELIT, C. et al . ENCOMS: **Argentinian survey in cost of illness and unmet needs in multiple sclerosis.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 72, n. 5, p. 337-343, May 2014
197. Zindler E., Zipp F. **Neuronal injury in chronic CNS inflammation.** Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Dec;24(4):551-62. 2010