

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**NEUROEPIDEMIOLOGIA NO MUNDO:  
O PARTICULAR DE PORTUGAL**

LIA RAQUEL OLIVEIRA E FERREIRA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

ORIENTADOR: JOSÉ FERNANDO DA ROCHA BARROS

**PORTO, 2011**

LIA RAQUEL OLIVEIRA E FERREIRA

## **NEUROEPIDEMIOLOGIA NO MUNDO: O PARTICULAR DE PORTUGAL**

Dissertação de Mestrado Integrado em  
Medicina submetida no Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar

Orientador: José Fernando da Rocha Barros  
Categoria: Consultor de Neurologia e  
Professor Auxiliar Convidado de Clínica  
Neurológica

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas  
Abel Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2.  
4099-003 Porto

## Índice

<b>1.</b>	<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Neuroepidemiologia: considerações fundamentais</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Demências</b>	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Doenças do Movimento</b>	<b>7</b>
	<b>5.1.</b> Tremor essencial	8
	<b>5.2.</b> Doença de Parkinson	9
	<b>5.3.</b> Distonias	11
<b>6.</b>	<b>Cefaleias</b>	<b>12</b>
	<b>6.1.</b> Enxaqueca	13
	<b>6.2.</b> Cefaleias de tipo tensão	13
	<b>6.3.</b> Outros tipos de cefaleias	14
	<b>6.4.</b> Factores sócio-demográficos de cefaleias	14
<b>7.</b>	<b>Esclerose múltipla</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Epilepsia</b>	<b>17</b>
<b>9.</b>	<b>Doenças Cerebrovasculares</b>	<b>19</b>
	<b>9.1.</b> AVC isquémico	20
	<b>9.2.</b> AVC hemorrágico	21
<b>10.</b>	<b>Neuropatias Periféricas</b>	<b>23</b>
	<b>10.1.</b> Neuropatia periférica com evolução aguda	23
	<b>10.2.</b> Neuropatia diabética	24
	<b>10.3.</b> Neuropatias hereditárias	25
	<b>10.3.1.</b> Polineuropatia amiloidótica familiar	25
<b>11.</b>	<b>Conclusão</b>	<b>27</b>
<b>12.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>28</b>
<b>13.</b>	<b>Anexos</b>	<b>33</b>

## 1. Abstract

Neurodegenerative and cerebrovascular diseases, two of the most prevalent neurological disorders are associated with age. An aging population led to a change in the epidemiology of neurological diseases.

The purpose of this dissertation is the review of international literature on neuroepidemiology published in recent years, focused on relevant nosological groups in order to create an overview of the distribution of neurological diseases worldwide. Simultaneously, we intend to establish a comparison with reality in Portugal.

We performed a review of selected articles using the MEDLINE, focused on relevant neurological diseases, dementias, movement disorders, cerebrovascular diseases, headache, epilepsy and peripheral neuropathy. We also analyzed the various editions of the Sinapse (the journal of the Portuguese Society of Neurology), seeking information on the neurological epidemiology in Portugal, with emphasis on diseases prevalent in our country. The insufficiency of data regarding Portugal, motivated the request for cooperation to the Portuguese Society of Neurology and related scientific societies in order to obtain information on the work done and not published.

The recognition of changes in the distribution of neurological diseases, both globally and in our country, it is important to plan prevention and intervention strategies appropriate to this new reality.

### Key Words

Epidemiology, Portugal, dementias, movement disorders, headache, epilepsy and peripheral neuropathy, cerebrovascular diseases, PAF.

## 2. Resumo

As doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares, duas das entidades neurológicas mais prevalentes, são associadas à idade. O envelhecimento da população impõe alterações na epidemiologia das doenças neurológicas.

O propósito desta dissertação é a revisão da literatura neuroepidemiológica internacional publicada nos últimos anos, focada nos grupos nosológicos relevantes, de modo criar um panorama da distribuição das doenças neurológicas a nível mundial. Simultaneamente, pretendemos estabelecer uma comparação com a realidade neuroepidemiológica em Portugal.

Foi efectuada uma revisão de artigos seleccionados com recurso à Medline, focada em doenças neurológicas relevantes: demências, doenças do movimento, doenças cerebrovasculares, cefaleias, epilepsia e neuropatias periféricas. Foram também analisadas as várias edições da Sinapse (revista da Sociedade Portuguesa de Neurologia), procurando encontrar informação relativa à epidemiologia neurológica em Portugal, com ênfase para doenças muito prevalentes no nosso país. A escassez de dados neuroepidemiológicos em Portugal, motivou o pedido de colaboração à Sociedade Portuguesa de Neurologia e sociedades científicas afins, no sentido de obter informação relativa a trabalhos realizados e não publicados.

O reconhecimento das mudanças na distribuição das doenças neurológicas, não só a nível mundial como no nosso país, é importante para planear estratégias de intervenção e prevenção adequadas a esta nova realidade.

### Palavras - chave

Epidemiologia, Portugal, demências, doenças do movimento, cefaleias, esclerose múltipla, epilepsia, doenças cerebrovasculares, neuropatias periféricas, PAF.

### 3. Neuroepidemiologia: Considerações Fundamentais

A Neuroepidemiologia aborda os determinantes e a distribuição das doenças neurológicas na população com o intuito de esclarecer causas subjacentes, prevenir e intervir de modo mais eficaz.

É essencial o conhecimento de características particulares do sistema nervoso para melhor compreender o modo como as doenças se manifestam nestes tecidos. As funções do corpo são controladas pelo sistema nervoso; os seus tecidos não se reparam significativamente, nem regeneram após lesados. A lesão sucede poucos minutos após supressão das suas necessidades metabólicas. O sistema nervoso está relativamente protegido de exposições exógenas pela barreira hematoencefálica e o cérebro e medula não são facilmente acessíveis. Falhas no reconhecimento destas variáveis podem resultar em erros e interferências no diagnóstico das doenças neurológicas.

A observação directa do sistema nervoso acarreta elevado risco de lesão. São utilizados métodos indirectos. No entanto, cada método dá uma imagem incompleta, baseada em apenas alguns aspectos da função cerebral, a interpretação de resultados requer conhecimento e experiência.

As características peculiares das doenças neurológicas colocam diversas dificuldades ao estudo neuroepidemiológico, nomeadamente:

- Muitas doenças neurológicas são raras.
- Sintomas e sinais paroxísticos de algumas patologias são comuns, tornando difícil determinar o início e perfil temporal.
- O período de latência até à clínica e ao diagnóstico pode ser longo.
- Os critérios de diagnóstico variam entre estudos e com o tempo, dificultando a comparação de resultados.
- Pode ser necessária a avaliação “pós-mortem” para o diagnóstico definitivo.
- O diagnóstico em vida exige, muitas vezes, o exame por um neurologista.

Em muitas doenças não existem testes de diagnóstico confirmatórios e a análise de tecidos é difícil em vida. A fundamentação para o diagnóstico da maioria apoia-se na história clínica. Por este motivo, impõe-se a necessidade de estabelecer critérios de diagnóstico padronizados que possam ser aplicados por clínicos das diversas áreas.

#### 4. Demências

As alterações demográficas do último século, com o envelhecimento da população, vieram colocar os governos, as comunidades científicas e as sociedades perante grandes desafios.

O “Baltimore Longitudinal Study of Ageing” demonstrou que a incidência da doença de Alzheimer (DA) aumenta de modo exponencial com a idade, com taxas que duplicam a cada 5 anos, após os 65 anos. Poderemos recriar uma epidemia de demência no século XXI.

Demências, segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DMS-IV), são caracterizadas pela presença de défices cognitivos diversos, incluindo a memória e pelo menos outro domínio, que excedem o esperado para o envelhecimento normal e são suficientes para prejudicar a capacidade funcional ou social.

A DA e a demência vascular são as entidades mais comumente observadas, a primeira com mais de 50% dos casos. (Korczyn AD 2002) Estudos epidemiológicos identificaram variações na prevalência destes subtipos de demência. No mundo ocidental 50-75% das demências são atribuídas a DA, enquanto na Ásia Oriental 30-60% das demências são vasculares. Estes valores podem estar associados à menor frequência na população oriental do alelo  $\epsilon 4$  da ApoE. (Cacabelos R 1996). A demência vascular e a DA não se apresentam sempre como entidades independentes, devido à sobreposição de factores de risco, clínica e patologia. A distinção clínica entre as duas é praticamente impossível a nível epidemiológico, a DA e a aterosclerose são dependentes da idade e tão frequentes que é inevitável que coexistam em alguns cidadãos. (Kalaria RN et al. 2008)

A demência fronto-temporal tem uma frequência menor. A demência associada à sífilis foi quase erradicada nas últimas décadas, no entanto actualmente deparamo-nos com novos casos em doentes com infecção por HIV.

Foi estimado um total de 24 milhões para pessoas com demência, valor que duplicará para 42 milhões em 2020 e 81 milhões em 2040. Estas estimativas poderão ser minimizadas se surgirem estratégias de prevenção ou tratamentos mais eficazes. Este aumento no número de doentes com demência será três a quatro vezes maior nos países em desenvolvimento. (Ferri PC et al. 2005)

A prevalência de demência descreve uma curva exponencial, com valores de 2% entre os 65 e 74 anos, 8% dos 75-84 anos e 30% para idades superiores 85 anos. Ott et

al. descrevem maior risco para o sexo feminino. Esta diferença pode ser explicada pela menor escolaridade, menor ocupação e diminuição dos níveis circulantes de estrogénio em mulheres idosas.

A pesquisa de factores de risco para DA foi recompensadora em doentes jovens. Diversas mutações genéticas subjacentes foram identificadas: no gene da proteína precursora amilóide (APP) no cromossoma 21, no gene da presenilina 1 no cromossoma 14 e da presenilina 2 no cromossoma 1. No conjunto, estas mutações englobam 50% dos casos de DA familiar de início precoce. Nos doentes mais idosos, reconhece-se uma componente genética, porém com menor efeito. Entre os factores genéticos associados a demência em idade avançada apenas um foi identificado de modo preciso, a apolipoproteína E  $\epsilon$ 4 (ApoE4) (Seripa D et al. 2009). O haplotipo Apo $\epsilon$ 4 não é um factor de risco, mas um precursor para desenvolvimento precoce da doença. Outros factores de risco para expressão clínica da doença são: sexo feminino, nível de escolaridade, nível socioeconómico na infância e adolescência, traumatismo craniano e factores de risco cardiovasculares, como tabagismo, depressão, hipertensão e diabetes mellitus. ( Helzner EP et al. 2009)

Factores protectores para lesões neurológicas tornam-se mais comuns, como aumento do nível de escolaridade e do estatuto social, do quociente de inteligência (QI) , do diâmetro cerebral e do peso das crianças e adolescentes. Richie K et al. 2010 avaliaram o impacto da modificação de factores de risco na redução da incidência de demência e sugerem que, caso se eliminasse a diabetes mellitus e a depressão, aumentasse a inteligência e o consumo de vegetais, em sete anos a incidência de demência seria reduzida em 20,7%. Viswanathan A et al. sugerem que a modificação de factores de risco cardiovasculares poderá ser um importante passo na prevenção.

O conhecimento da epidemiologia da demência e dos seus subtipos é crucial para um planeamento adequado de estratégias de saúde pública, uma alocação racional de recursos e uma intervenção eficaz (Nunes et al. 2010).

As demências vão ter um importante papel na primeira metade do século XXI; porém poderá não ser tão vasto como inicialmente admitido.

## 5. Doenças do Movimento

São um grupo variado caracterizado por movimentos involuntários anormais. Em muitos casos incluem alterações do tónus, alterações cognitivas e do comportamento. Apesar da diversidade de tipo de movimentos, sabe-se que são doenças provocados por disfunção no sistema extra-piramidal.

O tremor é definido como um distúrbio do movimento oscilatório de uma determinada parte do corpo com carácter rítmico. É classificado de acordo com a situação: tremor de repouso, postural ou cinético. A causa mais comum de tremor em repouso é a doença de Parkinson (DP); a mais comum de tremor postural e cinético é o tremor essencial (TE). Existem outras doenças com tremor: síndromes parkinsonianas, doença de Huntington, doença de Wilson, tremor distónico, tremor associado a fármacos e a doenças periféricas.

### a. Tremor Essencial

O tremor essencial é descrito como um tremor de acção (postural ou cinético), bilateral, que mais frequentemente afecta os membros superiores, a cabeça e a voz. Ocasionalmente pode acometer os membros inferiores, mento e tronco. A frequência do tremor varia entre 4 e 12 Hz. (Louis ED 2005) Foi considerado uma doença monossintomática e benigna; actualmente, há evidências de que é uma doença heterogénea e lentamente progressiva, com diminuição da qualidade de vida. Benito-Leon J et al. recentemente ampliaram o espectro clínico, incluindo sinais cerebelosos, traços de personalidade e alterações comportamentais.

O TE é a doença do movimento mais comum, com uma prevalência 20 vezes superior à DP. Na população acima de 40 anos de idade tem uma prevalência de 5,0% e acima dos 60 anos de 9,0%. (Louis ED et al. 1998; Dogu O et al. 2003) Apesar do aumento da prevalência associado à idade, o TE pode ocorrer desde a infância (casos familiares).

Pode ocorrer de forma esporádica ou com padrão familiar. Há concordância entre gémeos monozigóticos de mais de 93% e em dizigóticos de 29%. Até o momento, há três *loci* cromossómicos relacionados ao tremor essencial, o 3q13 (ETM1), 2p22 (ETM2) e 6p23. Recentemente, foi colocada a hipótese da participação de factores ambientais na patogénese.

## **b. Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson, descrita por James Parkinson em 1817, é uma doença crónica caracterizada por degeneração de neurónios dopaminérgicos do sistema nigroestriado. Na DP a perda da activação dopaminérgica do estriado é provavelmente responsável pelas características motoras da DP: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, tendo estas alterações um início unilateral e uma progressão assimétrica (Don C et al. 1996).

A etiologia da DP está por desvendar. Coloca-se o enfoque nas exposições ambientais com acção neurotóxica, uma vez que as formas genéticas da doença são raras. A etiologia multifactorial, com factores ambientais agindo sobre um indivíduo geneticamente susceptível, parece consensual.

Não existe um marcador biológico adequado para a DP, que possa ser usado em estudos epidemiológicos. O diagnóstico é baseado na combinação de sinais cardinais: bradicinesia, rigidez, tremor em repouso com frequência de 4- 6Hz, alteração dos reflexos posturais e resposta à levodopa. (Hughes AJ et al. 1992) No entanto este diagnóstico clínico pode ser realizado apenas quando o curso da doença é avançado e depende do rigor da observação, podendo ser diagnosticados como DP casos de parkinsonismo atípico ou iatrogénico. (Balash Y et al. 2007)

A DP afecta aproximadamente 1% da população mundial com mais de 65 anos de idade. Na Europa, as prevalências variam desde 65,6 a 12500/100.000, com uma incidência anual de 5 a 346/100 000. (Von Campenhausen S et al. 2005). Há uma grande variabilidade de resultados, para os quais não há uma explicação universal (focos endémicos de DP ou diferenças raciais, sociais ou culturais). Benito-Leon J et al. relataram taxas de prevalência de DP na ordem dos 786.8/100.000 em Espanha e Von Campenhausen S et al. declararam uma prevalência de 1507.5/100.000 na Holanda, para população acima dos 55 anos. Em Portugal, um estudo de Dias et al. (1994), identificou uma prevalência de 130/100000; o Observatório Nacional de Saúde, em 2005, apresentou uma prevalência auto-declarada de 392,4/100000

Foi descrita uma incidência de demência em pessoas com DP seis vezes maior do que na população em geral, com uma prevalência média de 30%. D'Amelio M et al. demonstraram um risco de mortalidade 1,5 a 2 vezes superior em doentes com DP.

A DP é rara antes dos 50 anos, aumentando progressivamente com a idade. Tanner e Aston (2000), observaram incidências que aumentam drasticamente de

10/100.000 habitantes aos 50 anos, para 200/100.000 habitantes aos 80 anos. Este padrão pode reflectir o efeito cumulativo da exposição ambiental ou factores genéticos associados à idade.

A DP é mais comum no sexo masculino, com uma proporção de 2:1. Esta desigualdade pode reflectir influência das hormonas sexuais, susceptibilidade genética ligada ao cromossoma X ou exposições ambientais. Tanner e Goldman constataram uma disparidade nas prevalências de DP associada à etnia da população, com valores menores para indivíduos africanos em comparação com caucasianos. Ainda não é claro se esta diferença é real ou se está relacionada com as diferenças de longevidade.

A descoberta de genes em casos hereditários, nomeadamente os genes PARK 1, 2 e 8, o gene da glucocerebrosidase, o gene tau e o gene da debrisoquine hidroxilase, abriu novas perspectivas na compreensão da etiologia da doença. Contudo nas formas esporádicas não se tem encontrado uma base genética consistente. A interacção entre factores genéticos e ambientais é fundamental para perceber os mecanismos da DP. Vários factores de risco foram implicados: dieta rica em gorduras, consumo de leite e exposição a toxinas ambientais, que pode provocar grande stress oxidativo. A capacidade individual para responder a estas agressões é determinada por polimorfismos genéticos ou por factores ambientais protectores como consumo de chá, cafeína, nicotina ou substâncias antioxidantes, que podem proteger os neurónios destas lesões (Chen RC et al 2001).

O futuro da investigação passará pela avaliação da contribuição de cada um dos factores (qualificados e quantificados) e da interacção entre factores ambientais e genéticos. A DP é uma condição complexa com uma etiologia multifactorial, onde vários factores de risco interagem com factores protectores, tendo como base um determinado terreno genético. (Pereira D et al. 2010)

### c. Distonias

As distonias são doenças neurológicas caracterizadas por contrações musculares tónicas, involuntárias, lentamente sustentadas e simultâneas, de grupos musculares agonistas e antagonistas, a movimentos ou posturas anormais, muitas vezes dolorosas. Podem afectar qualquer parte do corpo, incluindo membros, pescoço, face e cordas vocais. A distonia pode ser permanente, com exacerbações, ou paroxística (Ballalai-Ferraz H et al.1994).

As distonias dividem-se em primárias ou secundárias segundo a etiologia. As formas primárias ou idiopáticas distinguem-se das secundárias pela ausência de sinais para além da distonia e do tremor distónico. O diagnóstico das distonias é feito com base na clínica.

Surgem desde a infância até idades superiores a 80 anos, com grande variabilidade de envolvimento anatómico, desde um músculo (distonia focal) até diversos grupos musculares (distonia generalizada).

A prevalência estimada de distonia primária generalizada varia desde 0.96/100.000 em Israel a 11/100.000 em Nova Iorque (Korczyń et al 1990; Rish et al. 1995) e de distonia primária focal de 6,1/100.000 no Japão (Nakashima et al. 1995) a 225/100.000 em Itália (Muller et al. 2002); a prevalência de distonia primária focal é 9 a 14 vezes superior à de distonia generalizada.

Foram identificados factores de risco genéticos e ambientais, com destaque para a mutação no gene DYT1 associada a distonia primária generalizada (autossómica dominante) e factores de risco ambientais: traumatismos e ocupações que envolvam movimentos repetitivos, como escrever ou tocar um instrumento musical (Chen e Hallett 1998).

## 6. Cefaleias

Cefaleia é “sensação de desconforto ou dor localizada na extremidade cefálica”, incluindo todas as algias cranianas, faciais e crânio-faciais. A cefaleia pode ser sintoma de doenças neurológicas estruturais (tumores, meningites, trombozes venosas), de síndromes sistémicos não-neurológicos (tóxicos, metabólicos, infecciosos) ou doenças neurológicas funcionais (enxaqueca, cefaleias em salvas, cefaleias de tensão).

O facto de ser comum, familiar e de curso previsível, contribui para que muitas vezes evolua sem recursos a cuidados médicos. Apesar do sofrimento e incapacidade associados, é pouco valorizada pelos clínicos e muitas vezes diagnosticada e tratada de modo inadequado (Pereira-Monteiro JM et al. 2006).

O carácter subjectivo das cefaleias e sintomas acompanhantes, a variabilidade na intensidade, duração, frequência dos episódios e de manifestações associadas, a ocorrência de mais de um tipo de cefaleias no mesmo indivíduo, a par da ausência de marcadores biológicos, leva à necessidade de estudos epidemiológicos longitudinais por longos períodos de tempo, que são dispendiosos e difíceis de realizar.

Em 1988, a *International Headache Society* publicou uma classificação de cefaleias que estabeleceu uma terminologia consistente e definiu critérios de diagnóstico para cefaleias primárias e secundárias. Em 2004, foi revista com aperfeiçoamento da classificação e critérios de diagnóstico, com base na evidência científica acumulada.

Há dois grandes grupos etiológicos para cefaleias, as secundárias a uma patologia identificável, estrutural ou orgânica, e as designadas por primárias ou idiopáticas. Na apresentação clínica são conhecidos três tipos de perfil temporal: agudo, que evolui em horas ou dias; sub-agudo e progressivo que evolui em semanas e crónico que evolui em meses ou anos, este subdividido em episódico e contínuo. A importância da definição do perfil temporal advém da sua correlação fácil com a etiologia, o que em resumo significa que as cefaleias secundárias ou orgânicas se apresentam como agudas ou sub-agudas e as cefaleias primárias ou idiopáticas como crónicas. A Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD – II 2004) adoptou esta divisão em dois grandes grupos (primárias e secundárias), reunindo num terceiro grupo todas as nevralgias cranianas, algias faciais e crânio-cervicais. (Anexo I)

A epidemiologia das cefaleias secundárias é determinada pela epidemiologia das causas, portanto a pesquisa neuroepidemiológica é focada nas cefaleias primárias. As duas formas de cefaleia primária mais comumente observadas são a cefaleia tipo

tensão episódica e a enxaqueca. A cefaleia tipo tensão tem um impacto modesto a nível individual, mas a elevada frequência dá-lhe um impacto social significativo. Apesar de menos frequente a enxaqueca é mais incapacitante, o que coloca ambas as entidades na pesquisa neuroepidemiológica.

#### **a. Enxaqueca**

A enxaqueca é uma entidade clássica com características bem definidas, mas variável na apresentação clínica. Tem um perfil temporal paroxístico, com episódios de frequência e duração variáveis, intervalados por períodos assintomáticos. O diagnóstico é clínico, não há testes laboratoriais ou marcadores que o confirmem. (Machado J et al. 2006).

Stewart et al. estimaram a prevalência da enxaqueca em 6% para o sexo masculino e 18% para o feminino, entre os 12 e 80 anos. O único estudo realizado em Portugal, mostrou uma prevalência de enxaqueca ao longo da vida de 16,2%; 8,8% na forma pura e mais 12,1% associada a outras formas de cefaleias, predominantemente cefaleia tipo tensão (Pereira-Monteiro JM et al. 1995).

A prevalência é maior no sexo feminino, com uma razão homem: mulher de 1:2-3, facto que tem sido associado à influência de factores hormonais. A enxaqueca aparece pela primeira vez na segunda ou terceira décadas, e raramente após a meia-idade. Rapazes e meninas podem ser igualmente atingidos; o predomínio do sexo feminino só aparece na adolescência. A enxaqueca tende a diminuir ou desaparecer após a quinta década.

#### **b. Cefaleias tipo tensão**

A cefaleia tipo tensão (CT) é a cefaleia primária mais prevalente e a sub-forma crónica apresenta impacto socioeconómico relevante. A intensidade é ligeira a moderada, geralmente é bilateral, de carácter em aperto ou pressão e não agrava com o exercício. Conforme os episódios dolorosos ocorrem em menos ou mais de 180 dias por ano, assim se subdivide em CT episódica e CT crónica, podendo associar-se ou não a dor à palpação dos músculos pericranianos. (Esperança P, 2006)

Estudos epidemiológicos apontam prevalências bastante altas, como o de Philips, de 1977, com 65/68% (M/F) ou o de Rassmussen, em 1995, com 68/88% (M/F). Em Portugal detectou-se uma prevalência ao longo da vida de 62,5% na forma pura, mais 12,1% de formas combinadas com outros tipos de cefaleias, principalmente a enxaqueca. O início nas cefaleias tipo tensão pode ocorrer antes dos 10 anos (15%) ou na

adolescência, mas a maioria dos casos inicia-se em idade adulta, com idade média cerca dos 30 anos e depois tende a diminuir. A duração é em geral muito longa.

### **c. Outras formas de cefaleias**

A prevalência ao longo da vida de outras formas de cefaleias idiopáticas benignas foi avaliada por Rasmussen et al.: cefaleias por estímulo frio com 15%, por compressão externa com 4%, em fisgada com 2% e as cefaleias benignas da tosse, do exercício físico e as relacionadas com a actividade sexual com 1% cada.

### **d. Factores sócio-demográficos de cefaleias**

A prevalência de cefaleias é maior no sexo feminino, em grande parte pela representação feminina na enxaqueca, atribuída provavelmente a factores hormonais.

A diminuição da prevalência com o avanço da idade, pode ser explicada por certos tipos de cefaleias serem auto-limitados, como a enxaqueca, mas também por problemas de memória ou pela valorização preferencial de doenças mais graves.

A distribuição social das cefaleias tem sido objecto de estudo e muitas hipóteses foram levantadas sobre possíveis relações com diversos factores sociais. No entanto, os estudos realizados demonstraram uma distribuição uniforme entre as diversas classes sociais, independentemente dos níveis de instrução e qualificação profissionais. (Rasmussen BK et al, 1992)

O prejuízo decorrente desta entidade é muito significativo, com consequências directas para o individuo e indirectas a nível social e económico. Resulta numa redução da produtividade escolar e laboral de 16% e perdas anuais de 4 dias de trabalho ou estudo. A solução destes problemas está em boa parte nas mãos dos clínicos, através de um diagnóstico o mais correcto e atempado possível, baseado no uso apropriado dos critérios de diagnóstico da ICHD II de 2004, utilização criteriosa dos meios de diagnóstico e de terapêuticas adequadas e na educação sanitária da população em geral. (Pereira-Monteiro JM et al. 2006)

## 7. Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica imunológica, progressiva, exclusiva do sistema nervoso central (SNC). Atinge predominantemente a substância branca (Ferro e Pimentel, 2006), com comprometimento da transmissão dos impulsos nervosos. A etiologia é ainda desconhecida, embora, se julgue que uma infecção viral inespecífica possa activar uma reacção auto-imune em pessoas geneticamente susceptíveis. (Hawkins e Wolinsky, 2000)

Com uma prevalência, em Portugal, de 50/100.000 habitantes (Ferro e Pimentel, 2006), é a doença desmielinizante mais comum e a maior causa de incapacidade por doença neurológica não traumática em adultos jovens. De distribuição unimodal, a idade de início da doença tem um pico aos 30 anos. Pode atingir pessoas de todas as idades, ainda que as primeiras manifestações sejam excepcionais antes dos 15 e depois dos 60 anos (Ferro e Pimentel, 2006). A EM não tem cura, acompanhando o portador ao longo da vida.

A multiplicidade de lesões disseminadas na substância branca do SNC (Ferro e Pimentel, 2006) explica a variabilidade de padrões evolutivos. A intermitência de manifestações clínicas – avanço da doença por episódios neurológicos (surtos) que se sucedem numa linha temporal de periodicidade variável, cada um deles com remissões cada vez menores – é o atributo clínico mais importante da EM (Ropper e Brown, 2008). Este padrão de doença, EM surto-remissão, corresponde entre 80 a 90% dos casos, com uma taxa média anual de surtos de 2 a 2,5 surtos (Hawkins e Wolinsky, 2000), que reduz de modo gradual ao longo dos anos. O padrão EM progressiva apresenta-se em 10% dos doentes, com um início insidioso e progressão rápida dos sintomas, sem surtos ou remissões. Surge tardiamente, a partir dos 40 anos, com pior prognóstico.

A prevalência da doença permanece estabilizada há 30 anos, estimada em 1/100.000 habitantes em áreas equatoriais, 6 a 14/100.000 no Canadá, Norte da Europa e Norte dos Estados Unidos (Ropper e Brown, 2005), num total de mais de dois milhões e meio de pessoas afectadas em todo o mundo. A distribuição geográfica da EM é desigual, com maior prevalência sobre os caucasianos, em áreas urbanas e de maior desenvolvimento económico. A maior concentração de casos no Norte da Europa, assim como em regiões para onde os europeus imigraram, parece sugerir uma relação entre a exposição a factores ambientais e factores de susceptibilidade genética difundidos através da migração das populações, ambos passíveis de influenciar o desenvolvimento da doença (Soares, 2006). Apesar de existir em quase todo o mundo, a EM é mais

comum nas zonas temperadas, tanto no hemisfério norte como no sul. Ropper e Brown em 2005, descrevem um gradiente crescente na prevalência da doença com a latitude, ou seja, é tanto mais elevada quanto maior for a distância ao equador, voltando a ser praticamente inexistente nos pólos.

A incidência da EM é duas a três vezes superior no sexo feminino, que se julga dever à maior susceptibilidade das mulheres a condições imunes e inflamatórias. A doença tende a ser mais grave nos homens, com pior prognóstico (Hawkins e Wolinsky, 2000).

A invulgar distribuição geográfica tem motivado a pesquisa genética, parecendo clara a relação com factores de susceptibilidade genética e exposição a factores ambientais. Espera-se que a pesquisa epidemiológica permita melhor esclarecer as causas subjacentes à doença.

## 8. Epilepsia

A epilepsia é uma doença crónica caracterizada por crises paroxísticas, convulsivas ou não, causadas por descargas anormais, excessivas, hipersincrónicas e transitórias de células neuronais. As crises são recorrentes, necessitando verificar-se para afirmar diagnóstico dois ou mais episódios espontâneos, num intervalo superior a 24 horas. (Roper AH, 2005)

É uma das doenças de descrição mais antiga. É também das doenças neurológicas graves mais comuns, com uma taxa anual de incidência mundial de 40-100/100.000 pessoas, elevada nas crianças. A prevalência encontra-se entre os 2 e 49/1000 pessoas, com variações entre países (Lima, 1998).

Dependendo das manifestações clínicas apresentadas, a International League Against Epilepsy (ILAE) classifica as crises epilépticas em generalizadas, quando implicam envolvimento inicial de ambos os hemisférios cerebrais em simultâneo, ou parciais, quando a descarga eléctrica anormal tem início num ponto específico de um dos hemisférios, podendo as últimas dividir-se em crises parciais simples ou complexas conforme há manutenção ou perda de consciência. De salientar que as crises parciais simples podem evoluir para complexas e que ambas podem evoluir para crises generalizadas.

Quanto à etiologia, os distúrbios epilépticos são primários ou idiopáticos quando a causa não é determinada e secundários ou sintomáticos quando é possível identificar uma anomalia estrutural desencadeante, que pode ser genética ou adquirida.

A epilepsia não conhece barreiras geográficas, raciais ou sociais. Atinge ambos os sexos e pode ter início em qualquer idade, embora seja mais frequente iniciar em crianças ou idosos. Atinge cerca de 50 milhões de pessoas a nível mundial e aproximadamente 40.000 a 70.000 portugueses.

Comparando estudos com taxas ajustadas à idade, observam-se prevalências mais baixas nos EUA (Kelvin et al. estimam uma prevalência de 5/1000 habitantes) e na Europa (segundo Galitto et al. a prevalência é de 3/1000 habitantes), enquanto na América do Sul e África, as prevalências são mais altas (22.2/1000 habitantes no Equador e 41/1000 na Nigéria). Estas discrepâncias podem estar relacionadas com doenças endémicas locais (neurocisticercose, malária), condições socioeconómicas, facilidade no acesso à saúde e a programas de prevenção. Nos países desenvolvidos pôde constatar-se maior frequência nos extremos etários, verificando-se uma elevada

incidência nos primeiros anos de vida, atingindo um valor mínimo em adultos jovens, aumentando numa fase mais próxima da terceira idade, com um segundo pico em idosos. (Hauser WA et al. 1993)

Com o tratamento adequado, mais de 70% dos epiléticos apresenta resposta favorável, com controle completo das crises. Sessenta a 70% tem remissão completa das crises, após 2 a 5 anos de tratamento. Os restantes 30% apresenta crises recorrentes a longo prazo, associadas a um prognóstico desfavorável.

## 9. Doenças Cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares são um grupo heterogéneo de patologias com défice neurológico provocado por uma lesão encefálica secundária a perturbação na circulação cerebral. Incluem acidente isquémico transitório (AIT) e acidente vascular cerebral (AVC) e respectivos subtipos patológicos (isquémico; hemorragia intracerebral ou subaracnoideia) e etiológicos.

Uma definição AVC universal é essencial para comparar taxas de prevalência e incidência entre estudos. A maioria dos estudos segue a definição de AVC da Organização Mundial de Saúde (OMS): “rápido desenvolvimento de sinais de disfunção cerebral focal (ou global) que persiste por mais de 24 horas ou que leva à morte dentro de 24 horas”. Um défice neurológico que dure menos de 24 horas é denominado AIT. A classificação segundo o tempo de evolução tornou-se antiquada com a Tomografia Axial Computorizada (TAC) que pode confirmar a lesão e o diagnóstico precocemente. O recurso à TAC foi relatado em 90 a 99% dos casos de AVC. (Wolf et al. 1992)

O AVC é a segunda causa de morte a nível mundial. Há 5 milhões de mortes e 15 milhões de AVC's não fatais por ano, com 50 milhões de sobreviventes; muitos terão um novo episódio em cinco anos. O subtipo isquémico tem maior frequência, 75 a 85%, em comparação com 15-20% da hemorragia intracerebral e 6% da hemorragia subaracnoideia (American Heart Association 1999). Os subtipos hemorrágicos são mais frequentemente fatais (McGovern et al. 1993).

As taxas de mortalidade variam com o país e com região geográfica. O “The Seven Country Study”, descreve taxas de mortalidade mais baixas na América do Norte e Norte da Europa (15-50/1000 habitantes) em comparação com o Sul da Europa, Sérvia, Croácia e Japão (83-107/1000 habitantes)(Menotti et al.1996).

O “Framingham Study”, evidenciou diferenças na incidência de AVC associadas ao género, com taxas 25% a 66% mais elevadas no sexo masculino (Ricci et al. 1991; Sacco, 1997). A prevalência é, contudo, mais elevada entre mulheres, porque além da esperança de vida mais longa, têm maior probabilidade de sobreviver a AVC.

A prevalência das doenças cerebrovasculares tem diminuído progressivamente nos países desenvolvidos, contudo o aumento nos países subdesenvolvidos é responsável pela subida para a segunda posição nas principais causas de morte. Actualmente o AVC é a principal causa de morbilidade e incapacidade física prolongada

entre adultos com mais de 65 anos, com grande impacto a nível físico, psicológico e financeiro para os doentes, familiares, sistema de saúde e sociedade.

#### **a. AVC isquémico**

As diferenças raciais na mortalidade e morbidade do AVC e o reconhecimento e abordagem de acordo com a etiologia enfatizou a importância de classificar os tipos de AVC isquémico. São classificados de acordo com o mecanismo da isquemia (embólica ou hemodinâmica) ou patologia da lesão vascular (aterotrombótico, lacunar, cardioembólico ou criptogénico) (Adams et al. 1993). O AVC cardioembólico representa 15% a 30% dos casos, o aterotrombótico 14% a 40% e o lacunar 15% a 30%, com o criptogénico a chegar aos 40% (Sacco et al. 1989). A classificação com base em características clínicas é difícil, o método mais preciso consiste num sistema de classificação que incorpore uma síndrome de apresentação clínica associado às características laboratoriais e exames imagiológicos (TAC, ressonância magnética, EcoDoppler e angiografia).

O "Northern Manhattan Stroke Study" descreveu maior incidência de AVC aterotrombóticos e de pequenos vasos em afro-americanos e hispânicos, estas diferenças associadas a factores genéticos e ambientais podem explicar a maior mortalidade em afro-americanos. (Sacco et al. 2001)

A compreensão dos factores de risco envolvidos é essencial para a prevenção efectiva do AVC. Alguns são marcadores de risco não modificáveis: idade, com incidências que duplicam cada 5 anos a partir dos 55 anos, sexo masculino, grupos étnicos (afro-americanos, hispânicos, chineses e japoneses) e factores genéticos (apolipoproteína E, lipoproteínas, factor V de Leiden e fibrinogénio) (Rubattu et al. 2000). Outros podem ser modificados por alterações comportamentais, intervenção médica ou cirúrgica: hipertensão, fibrilhação auricular, estenose das carótidas, diabetes, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, dieta e inactividade física. A hipertensão é o factor de risco mais significativo e potencialmente modificável. O risco de AVC aumenta proporcionalmente à pressão arterial, o aumento isolado da pressão sistólica duplica o risco (Kurl et al. 2001). A redução de uma hipertensão sistólica isolada para < 140 mmHg reduz 42% o risco de AVC (Staessen et al. 1997).

AITs são também fortes preditores de AVC, com taxas anuais de risco para AVC de 1 a 15%. O primeiro ano após um AIT é associado ao maior risco. As recomendações actuais para o tratamento de AIT incluem identificar a etiologia subjacente, iniciar estratégias de prevenção (modificação de factores de risco e medicação antitrombótica) (Albers et al. 1998). Estados de hipercoagulabilidade são factores de risco independentes

para AVC e incluem anticorpo anti-fosfolipideo, factor V de Leiden e proteína S livre. O uso de estrogénios/ progesterona em mulheres também está a ser estudada como factor de risco (Simon et al. 2001).

## **b. AVC Hemorrágico**

### **Hemorragia Intracerebral (HIC)**

A hemorragia intracerebral representa 15 a 20% dos AVC com incidência anual de 75.000 casos nos EUA. Tem maiores taxas de mortalidade. Os subtipos mais comuns de HIC são doença arteriolar hipertensiva, depósito amilóide e malformações vasculares. A classificação em subtipos é difícil sem dados laboratoriais confirmatórios, com muitos casos classificados erroneamente como de etiologia desconhecida.

A identificação de factores de risco para HIC é difícil pela sua relativa baixa incidência. A idade, o sexo masculino e afro-americanos e hispânicos são factores de risco comprovados. A hipertensão é o factor de risco mais importante, com risco para HIC duas a seis vezes maior entre hipertensos. ( Ruiz-Sandoval et al. 1999) O aumento no uso de anticoagulantes para a fibrilhação auricular (FA), tratamento de AIT e prevenção da recorrência de AVC foi associado a risco adicional para HIC. No entanto, estudos recentes sugeriram que o uso da varafarina na FA está associado a baixo risco de HIC, focando a importância da monitorização dos doentes anticoagulados, para clarificar o seu papel. Em um estudo 39% dos doentes com HIC apresentavam história ou alterações na TAC de AVC prévio (Brott et al. 1986).

### **Hemorragia subaracnoideia (HSA)**

A hemorragia subaracnoideia representa 6% dos AVC, com uma incidência de 30.000 casos/ ano estimada pela American Heart Association. As causas mais comuns são aneurismas e malformações arteriovenosas. Apesar das melhorias no tratamento, a mortalidade da HSA varia entre 25 a 50%. Há poucos estudos acerca de factores de risco; a idade e a hipertensão parecem ser pouco relevantes. Sexo feminino, tabagismo, terapia de substituição hormonal, hipercolesterolemia e inactividade física são factores de risco estabelecidos.

A morte é o resultado precoce mais importante, medida aos 30 dias e anualmente, com taxas de mortalidade aos 30 dias mais altas para HIC e HSA. Marcadores de gravidade são baixo nível de consciência, gravidade dos défices neurológicos ou características de síndrome basilar ou hemisférico. O AVC cardioembólico tem

mortalidade de 15% aos 30 dias; o subtipo lacunar tem melhor prognóstico. A HIC tem o pior prognóstico, com 40%-55% de fatalidade (Giround et al. 1991). Em relação à HSA, 33% dos doentes morre no primeiro mês, 33% persiste com défices, 33% melhora (Longstreth et al.1993). A mortalidade está associada à idade, hematoma intracraniano, alcoolismo e hipertensão. O risco de nova hemorragia pode atingir 50% nos primeiros 60 dias, com maior risco nas 24 horas iniciais. Após este período têm sobrevida semelhante à população em geral. O AVC isquémico tem 1 a 4% de recorrência no primeiro mês, 5 a 25% no primeiro ano e 20 a 40% aos 5 anos. (Sacco et al. 1994) A idade, hipertensão, AIT's, factores de risco cardíacos, alcoolismo, razão albumina/globulina baixa, anticorpos anti-cardiolipina e placa arteriosclerótica no arco aórtico são factores de risco para recorrência.

Portugal foi considerado, entre 1985 e 1994, o país da Europa Ocidental com maior mortalidade por AVC. Apesar do declínio significativo na mortalidade durante este período, o AVC continua a ser a principal causa de morte, com peso de 20%. Além da mortalidade relativamente alta, a incidência relatada em Portugal também é elevada, com 240,2/ 100000 habitantes. À semelhança da Europa de Leste, Portugal (principalmente na região Norte) tem um contraste marcado entre populações urbanas e rurais; com mortalidades que variam de 254 a 298/ 100000 no nordeste para 164/ 100000 no Porto. No norte de Portugal a incidência de AIT estimada é de 0,67/ 1000 (0,61 - áreas urbanas vs 0,96 - áreas rurais), a mais elevada entre estudos europeus. O risco de AVC nos primeiros dias após AIT é também mais elevado em Portugal e apesar do local de residência não ser considerado um factor de risco, pode agravar o prognóstico a curto tempo destes pacientes em relação a outros estudos. (Correia M et al, 2006)

A melhor intervenção baseia-se na prevenção. Uma proporção significativa de AVC pode ser prevenida pelo controlo de factores (tratamento da hipertensão, diabetes mellitus; redução do consumo de álcool e tabaco; estimulação de actividade física e dieta). As políticas de saúde pública que promovam estilos de vida saudáveis, reconheçam doentes com risco de AVC e modifiquem o risco, poderão diminuir a prevalência das doenças cerebrovasculares.

## 10. Neuropatias Periféricas

Défices neurológicos periféricos são observados com frequência, principalmente entre idosos. A clínica inclui fraqueza, alterações sensitivas e sintomas autonómicos. A sintomatologia inicia-se distalmente, nos membros, e progride para regiões proximais. A imagem clássica da polineuropatia avançada com fraqueza distal, ausência de reflexos, défices sensitivos em padrão luva ou meia, é fácil de reconhecer; contudo, em doentes com comorbilidades, o diagnóstico pode não ser evidente.

Pela clínica classificam-se em: mononeuropatias simples ou múltiplas; polineuropatias simétricas e radiculopatias agudas ou crónicas. A heterogeneidade de entidades, etiologias, características clínicas, fenómenos patológicos, genéticos, entre outros, dificulta o estudo epidemiológico.

Nos dados epidemiológicos existentes as incidências anuais variam de 1,6 a 99/100.000 habitantes. A principal justificação é a variabilidade dos critérios de definição e de protocolos de investigação entre estudos. Dois estudos realizados em Bombay e na Sicília, reuniram as normas metodológicas necessárias para uma base de dados confiável. No estudo de Bombay a prevalência de neuropatias periféricas foi de 2-4% e os diagnósticos mais comuns foram síndrome do túnel do carpo e neuropatia diabética. (ver anexo II) Na Sicília, foi estimada uma prevalência de neuropatias periféricas de 7% e a neuropatia diabética foi diagnosticada em 0-3%.

Na Europa a causa mais comum é a diabetes mellitus, enquanto na Ásia e África a lepra lidera. (Hughes R, 2002)

### a. Neuropatia Periférica com evolução aguda

É rara, mas importante. A síndrome de Gullian-Barré (SGB) é a causa mais comum e pode ser fatal.

A SGB é uma doença desmielinizante inflamatória caracterizada por resposta auto-imune contra as células de Schwann ou a mielina. Os sintomas iniciais são parestesias distais, acompanhadas por fraqueza distal e proximal e geralmente ocorrem 1 a 2 semanas após infecção respiratória ou gastroenterite. A evolução dos défices sensitivos e motores é rápida, com desenvolvimento de incapacidade para caminhar, fraqueza facial e fraqueza dos músculos respiratórios com risco de insuficiência respiratória fatal.

A SGB tem uma incidência anual de 1,3-1,9/100.000 habitantes (Hanh FA, 1998). Atinge predominantemente o sexo masculino, podendo ocorrer em todas as idades, com um 1º pico no final da adolescência e início da idade adulta, que coincide com um aumento do risco de infecção pelo citomegalovírus e *Campylobacter jejuni*, e um 2.º pico na 3.ª idade, explicado por mecanismos imunossupressores. O efeito cumulativo da incapacidade que provoca em doentes jovens torna-a um importante problema de saúde pública.

### **b. Neuropatia Diabética**

Mono e polineuropatias são complicações frequentes da DM e a diabetes é causa isolada mais comum de polineuropatia. A polineuropatia e a neuropatia autonómica são contribuintes “major” para a morbidade e mortalidade na DM.

Um estudo seguiu doentes com DM não insulino-dependente encontrou 8% com critérios de neuropatia na altura do diagnóstico, em comparação com 2% do grupo de controlo; ao fim de 10 anos a prevalência de neuropatia aumentou para 42% entre diabéticos e para 6% no grupo controlo. Estudos electrofisiológicos demonstraram um défice mais acentuado no componente sensitivo e motor do que na velocidade de condução nervosa, sugerindo degeneração axonal ao invés de desmielinização. O mau controlo glicémico e concentrações baixas de insulina plasmática foram associados a maior risco para neuropatia. O “Diabetes Control and Complications Trial” comprovou o papel central da hiperglicemia na patogenia da neuropatia periférica diabética e demonstrou uma diminuição de 60% no risco para neuropatia com tratamento intensivo.

O “Oxford Community Diabetes Study” utilizou três testes de função autonómica baseados em reflexos cardiovasculares para estimar a prevalência de neuropatia autonómica diabética, e encontrou 17% de diabéticos com pelo menos um dos testes anormal, no entanto apenas 2 a 4% apresentam sintomatologia concordante. Ewing DJ et al observaram mortalidade mais alta entre doentes com neuropatia autonómica.

A elevada prevalência da neuropatia diabética na população, o seu papel na morbidade e mortalidade destes doentes e a oportunidade prevenção através do controlo da glicemia e tratamento intensivo, enfatiza a importância do rastreio e diagnóstico precoce por parte dos clínicos (Nadir E et al, 2007).

### **c. Neuropatias Hereditárias**

Desde a introdução dos testes genéticos na década de 80, o interesse pelas neuropatias hereditárias aumentou. Do ponto de vista epidemiológico seria desejável poder considerá-las como grupo patológico e como síndromes isoladas. Ahlstrom et relataram uma prevalência de 9/100.000 habitantes na Suécia, mas todas as doenças genéticas sofrem variações regionais, por vários motivos: o efeito fundador para doenças autossómicas dominantes ou a consanguinidade para as recessivas. Dados relativos à morbidade e incapacidade decorrentes seriam úteis, mas raramente podem ser inferidos a partir da prevalência porque a gravidade varia muito entre doenças.

A doença de Charcot-Marie-Tooth, também conhecida como neuropatia hereditária sensitivo-motora, afecta principalmente os nervos periféricos e é a neuropatia hereditária mais frequente. As prevalências variam desde 8/100.000 habitantes na Líbia a 28/100.000 em Espanha e 41/100.000 na Noruega. (Nelis E et al, 1996) O tipo desmielinizante, CMT1, predomina (80%) em relação ao tipo axonal, CMT2 (20%). 70% dos doentes com CMT1 apresentam uma duplicação no cromossoma 17, no gene da proteína para a mielina periférica (PMP-22), outros apresentam mutações pontuais no gene PMP22, PO e da conexina 32 e 10% surgem por mutações de novo. A gravidade da doença de CMT é incerta desde subclínica a grave em idades precoces, mesmo dentro de uma mesma família.

#### **i. Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)**

A PAF é uma doença autossómica dominante progressiva, caracterizada pela deposição sistémica de fibrilhas amilóides no tecido conjuntivo, com excepção do cérebro e parênquima hepático, afectando particularmente o sistema nervoso periférico. O início da sintomatologia ocorre geralmente antes dos 40 anos, com manifestações sensitivas e autonómicas. Outras manifestações são perda ponderal, disritmias cardíacas, insuficiência renal e proteinúria e deposição amilóide no vítreo. O envolvimento motor ocorre mais tarde, causando atrofia e fraqueza muscular associada a alterações tróficas.

Andrade, em 1952, descreve pela primeira vez, em Portugal, "uma forma peculiar de neuropatia", com início insidioso na 3ª ou 4ª década, fundamentalmente entre os 20 e os 35 anos, com um curso inexorável para a morte num período de 7 a 10 anos. Desde então, foram descritas famílias na Suécia, Ilhas Baleares espanholas e Japão. Em 1975, Andrade refere um grupo de doentes, com início tardio, entre os 35 e os 50 anos.

Coutinho analisa estes casos e conclui que o longo espectro de idades de início (podendo ir até aos 68 anos) representa uma mesma doença.

Em 1978, demonstrou-se que a transtirretina era o constituinte principal das fibrilhas de amilóide na PAF e mais tarde confirmou-se que no plasma dos doentes circulava uma proteína anormal, a TTRMet30, como resultado de uma mutação pontual no gene da TTR. A descoberta do marcador bioquímico e da mutação vieram permitir confirmar não só que a mesma mutação do gene da TTRV30M está associada a estes diferentes focos da doença, como também que dentro de cada foco há uma variabilidade da idade de início maior do que a inicialmente observada. Em Portugal foram identificadas três famílias com outras mutações da TTR e uma família com uma mutação do fibrinogénio.

Sousa A em 1995, comparou os dados de Portugal e da Suécia. No norte de Portugal descreveu uma prevalência de 90.3/100.000 habitantes e uma frequência de portadores de 186/100.000, sendo que metade manifesta sintomatologia. Na Suécia, a prevalência ronda os 100/100.000 habitantes. Do estudo epidemiológico em Portugal, concluiu-se que a Póvoa do Varzim/Vila do Conde é a região de origem, (aproximadamente 1/3 do total de doentes) com a maior concentração de famílias de PAF conhecida em todo o mundo, nestes concelhos a PAF representa um problema de saúde pública. O aumento da prevalência recentemente observado (1981-1991) deve-se à melhor detecção de doentes e sobretudo à expansão da doença na população. A média da idade de início em Portugal foi 33.5 anos e na Suécia 56.7 anos. Em ambos os focos, a prevalência era maior entre mulheres, e as portuguesas apresentavam um início da doença mais tardio do que os homens. A doença era mais precoce quando herdada da mãe. Observou-se portadores da mutação que nunca chegam a manifestar sintomas e em algumas famílias, o gene pode ter atravessado várias gerações sem se manifestar.

O diagnóstico clínico de PAF assenta na apresentação clínica, mas o diagnóstico é confirmado com base no estudo molecular. Justifica-se a pesquisa inicial da mutação TTRV30M, dada a sua prevalência mas é necessário ponderar um rastreio mais completo de outras mutações da TTR ou mesmo de um diagnóstico patológico que permita a marcação imunohistoquímica de uma eventual amiloidose.

**Conclusão:**

Nas últimas décadas, a investigação dedicada às doenças neurológicas criou uma nova realidade. Os estudos identificaram agentes etiológicos, factores de risco e mecanismos fisiopatológicos. Foram desvendadas bases genéticas e o seu papel em diversas doenças neurológicas. Estes avanços possibilitaram o desenvolvimento de novas terapêuticas, mais específicas e eficazes. Definiram-se critérios de diagnóstico padronizados que revelaram diferenças significativas na distribuição destas doenças, principalmente entre nações desenvolvidas e em vias de desenvolvimento.

Observou-se um crescimento das doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares com o envelhecimento da população. Nos países desenvolvidos, as doenças cerebrovasculares têm diminuído, contudo Portugal apresenta os valores mais altos entre estudos europeus. Nas restantes doenças, Portugal segue uma distribuição semelhante ao norte da Europa e EUA.

A neuroepidemiologia em Portugal é uma disciplina em evolução, mas tem ainda muito por onde progredir.

O conhecimento da evolução nas doenças neurológicas é importante para planear estratégias de intervenção e prevenção adequadas.

## 11. Bibliografia

1. Ad Hoc Committee on Classification of Headache. JAMA 1962 Mar 3; 179: 717.
2. ADAMS HP JR, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
3. ALBERS GW, EASTON JD, SACCO RL e TEAL P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 1998;114(Suppl):683S-698S.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington, D.C. 1994.
5. BALASH Y e KORCZYN A: Parkinson's Disease. Handbook of Clinical Neuroepidemiology, 2007 Nova Science Publishers, Inc.
6. BALLALAI-FERRAZ H, FRANCO-ANDRADE LA, AZEVEDO-SILVA SMC, BORGES V e ROCHA MSG: Tremor postural e distonia: aspectos clínicos e considerações fisiopatológicas. Arq Neuropsiatr 1994;52(4):466-70.
7. BENITO-LEÓN J e LOUIS ED: Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. Lancet 2007;7:1152-4. Louis ED: Clinical practice: essencial tremor. New Engl Med 2001; 345:887-891.
8. BENITO-LEÓN J, BERMEJO-PAREJA F, VEGA S, MEDRANO MJ e ROMÁN GC: Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. J Neurol Sci. 2008 Jan 15;264(1-2):63-72.
9. BHARUCHA NE, BHARUCHA AE, BHARUCHA EP (1991): Prevalence of peripheral neuropathy in Parsi community of Bombay. Neurology;41:1315-17.
10. BRANCO M, NOGUEIRA P e CONTREIRAS T: Uma observação sobre a prevalência de algumas doenças crónicas em Portugal Continental. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Observatório Nacional de Saúde (ONSA), Lisboa, Julho 2005.
11. BROTT R, THELINGER K e HERTZBERG V: Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1986;17:1078-1083.
12. BRUNO A, CARTER S, QUALLS C e NOLTE KB: Incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhage among Hispanics and non-Hispanic whites in New Mexico. Neurology 1996;47:405-408.
13. CACABELOS R: Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). Acta Neurol Scand 1996; 165:72-84.
14. CHEN RC, CHANG SF, SU CL, CHEN TH, YEN MF, WU HM, CHEN ZY e LIOU HH: Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. Neurology. 2001 Nov 13;57(9):1679-86.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis. *Epilepsia*. 1993;34:592-596.

16. CORREIA M, SILVA MR, MAGALHÃES R, GUIMARÃES L, SILVA MC: Transient ischemic attacks in rural and urban northern Portugal: incidence and short-term prognosis. *Stroke* 2006;37(1):50-5.
17. CORREIA M, SILVA MR, MATOS I, MAGALHÃES R, LOPES JC, FERRO JM, SILVA MC: Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. 2004 Sep;35(9):2048-53.
18. D'AMELIO M, RAGONESE P, MORGANTE L, REGGIO A, CALLARI G, SALEMI G e SAVETTIERI G: *J Neurol*. 2006 Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *Jan*;253(1):33-7.
19. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
20. DIAS JA, FELGUEIRAS M, SANCHEZ JP, GONÇALVES JM, FALCÃO JM e PIMENTA ZP: The prevalence of Parkinson's Disease in Portugal. A population approach. *Eur J Epidemiol* 1994;10(6):763-7.
21. DOGU O, SEVIM S, CAMDEVIREN H, SASMAZ T, BUGDAYCI R, ARAL M et al: Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61:1804-6.
22. DOLAN H, CRAIN B, TRONCOSO J, RESNICK SM, ZONDERMAN AB, O'BRIEN RJ: Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):231-40.
23. DON C: Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. *West J Med* 1996;165:234-240.
24. Epilepsy: a manual for physicians. World Health Organization; 2004.
25. ESPERANÇA P, FONTES RIBEIRO CA e SOUSA L: Cefaleias tipo tensão: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral* 2006;22:483-490.
26. EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q Jf Med* 1980;49:95-108.
27. FERRI CP, PRINCE M e BRAYNE C, et al: Global prevalence of dementia in Europe: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2117.
28. FERRO J. e PIMENTEL J: *Neurologia. Princípios, diagnóstico e tratamento*. Lisboa. Lidel – edições técnicas, Lda; 2006.
29. GALLITTO G, SERRA S, LA SPINA P, POSTORINO P, LAGANA A, TRIPODI F, et al: Prevalence and characteristics of epilepsy in the Aeolian islands. *Epilepsia*. 2005;46(11):1828-1835.
30. GIROUD M, MILAN C, BEURIAT P et al: Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischaemic attacks. The Stroke Registry of Dijon; 1985-1989. *Int J Epidemiol* 1991;20:892-899.
31. HAHN FA: Guillain - Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
32. HAUSER WA, ANNEGERS JF e KURLAND LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. *Epilepsia*; 1993. p. 453-68 (vol 34).
33. HAWKINS CP e WOLINSKY J: *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis*. Butterworth-Heinemann. Melbourne; 2000.

34. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
35. HELZNER EP, LUCHSINGER JA, SCARMEAS N, COSENTINO S, BRICKMAN AM, GLYMOUR MM et al: Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009 Mar;66(3):343-8.
36. HUGHES AJ, BEN-SHLOMO Y, DANIEL SE et al: What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42:1142-1146.
37. INGALL T, ASPLUND K, MAHONEN M e BONITA R: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-1061.
38. K RITCHIE, I CARRIÈRE, C W RITCHIE, C BERR, S ARTERO e M-L ANCELIN: Designing Prevention Programmes to Reduce Incidence of Dementia: Prospective Cohort Study of Modifiable Risk Factors. *BMJ* 2010;341:c3885
39. KALARIA RN: Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008 September ; 7(9): 812–826.
40. KELVIN EA, HESDORFFER DC, BAGIELLA E, ANDREWS H, PEDLEY TA, SHIH TT, et al: Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Research.* 2007;77(2–3):141–150.
41. KORCZYN AD: The complex nosological concept of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:3-6.
42. KURL S, LAUKKANEN JA, RAURAMAA R et al: Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001;32:2036-2041.
43. LONGSTRETH WT JR, NELSON LM, KOEPESELL TD e VAN BELLE G: Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992;23:1242-1249.
44. LOUIS ED: Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-10.
45. LOUIS ED, OTTMAN R e HAUSER A: How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998;13:5-10.
46. MACHADO J, BARROS J e PALMEIRA M: Enxaqueca: fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Clin Geral*; 22 : 461-470.
47. MCGORVEN PG, PANKOW JS, BURKE GL et al: Trends in survival of hospitalized stroke patients between 1970 and 1985. The Minnesota Heart Survey. *Stroke* 1993;24:1640-1648.
48. MENOTTI A, JACOBS DR JR, BLACKBURN H et al: Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes. *Stroke* 1996;27:381-387.
49. MILO R e KAHANA E: Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A387-94.

50. NELIS E, VAN BROECKHOVEN C: Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur Hum Genet* 1996;4:25-33.
51. NUNES *et al*: Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal *BMC Neurology* 2010, 10:42.
52. NUNES B, CRUZ VT, PAIS J, MATEUS A, SILVA R e SILVA MC: Rastreio populacional de demência e defeito cognitivo ligeiro nos concelhos de Matosinhos e de Arouca - populações e métodos do estudo piloto. *Sinapse* 2004,4:26-33.
53. OTT A, BRETELER M, CLAUS J, VAN DER CAMMEN T e GROBBEE D: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995, 310:970-973.
54. PEREIRA D e GARRETT C: Factores de risco da doença de Parkinson – um estudo epidemiológico, *Acta Med Port.* 2010; 23(1):015-024.
55. PEREIRA MONTEIRO JM: Cefaleias Primárias: Causas e Consequências. *Rev Port Clin Geral* 2006;22:455-459.
56. PEREIRA MONTEIRO, JM. (1995). Cefaleias – Estudo Epidemiológico e Clínico de uma População Urbana. Tese de Doutoramento, Universidade do Porto.
57. RASMUSSEN BK e OLESEN J: Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992 Jun; 42 (6): 1225-31.
58. RICCI S, CELANI MG, LA ROSE F *et al*: SEPIVAC: a community-based study of stroke incidence in Umbris, Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:695-698.
59. ROPER AH e BROWN RH: Adam and Victor's principles of neurology. 8th ed. McGraw-Hill; 2005.
60. RUBATTU S, GILIBERTI R e VOLPE M: Etiology and pathophysiology of stroke as complex trait. *Am J Hypertens* 2000;13:1139-1148.
61. RUIZ-SANDOVAL JL, CANTU C e BARINAGARREMENTERIA F: Intracerebral Hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999;30:537-541.
62. SACCO RL, BENSON RT, KARGMAN DE *et al*: High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001b;285:2729-2735.
63. SACCO RL, ROBERTS JK, BODEN-ALBALA B *et al*: Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 1997b;28:929-935.
64. SACCO RL, ELLENBERG JH, MOHR JP *et al*: Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Am Neurol* 1989a;25:382-390.
65. SCHWARTZ BS, STEWART WF, SIMON D e LIPTON RB: Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279:381-383.

66. SERIPA D, PANZA F, FRANCESCHI M, D'ONOFRIO G, SOLFRIZZI V, DALLAPICCOLA B, PILOTTO A. Non-apolipoprotein E and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2009 Jul;8(3):214-36.
67. SIMOM JA, HSIA J, CAULEY JA et al: Post-menopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestatin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.
68. SOUSA A: Epidemiologia genética da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse* 2006;1(6 Suppl1):74-79.
69. SOUSA, Alda (1995): A Variabilidade Fenotípica da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Um Estudo de Genética Quantitativa em Portugal e na Suécia. Tese de doutoramento, Especialidade de Genética, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto.
70. STAESSEN JA, FAGARD R, THIJLS L et al: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
71. TANNER CM, ASTON DA: Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2000 Aug;13(4):427-30. Review.
72. VISWANATHAN A, ROCCA W e TZOURIO C: Vascular risk factors and dementia. How to move forward? *Neurology* 2009, 72:368-374.
73. VON CAMPENHAUSEN S, BORNSCHEIN B e WICK R et al: Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):473-490.
74. WOLF PA, D'AGOSTINO RB, O'NEAL MA et al: Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-1555.

**Anexo I:****Parte Um: Cefaleias Primárias**

1. Enxaqueca
2. Cefaleia tipo tensão
3. Cefaleia em Salvas (Cluster) e cefalalgias trigémino-autonómicas
4. Outras cefaleias Primárias: Tipo Guinada “Stabbing”, Tosse, Exercício, Actividade Sexual, Pré-orgásmica, Orgásmica, Hípnica, Explosiva “Tunderclap”, Hemicrânia contínua, Persistente diária, de novo (NDPH)

**Parte Dois: Cefaleias Secundárias**

5. Cefaleia atribuída a traumatismo crânio-encefálico e/ou cervical
6. Cefaleia atribuída a perturbações vasculares cranianas ou cervicais
7. Cefaleia atribuída a perturbações intracranianas não vasculares
8. Cefaleia atribuída ao uso ou privação de substâncias
9. Cefaleia atribuída a infecção
10. Cefaleia atribuída a perturbações da homeostase
11. Cefaleia ou dor facial atribuída a alterações do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios perinasais, dentes, boca ou outras estruturas cranianas ou faciais
12. Cefaleia atribuída a alterações psiquiátricas

**Parte Três: Nevralgias Cranianas, Dor Facial e outras Cefaleias**

13. Nevralgias cranianas e causas centrais de dor faciais
14. Outra cefaleia, nevralgia craniana e dor facial central ou primária

**Tabela I.** Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD II 2004)**Anexo II:**

Prevalência por 100.000 habitantes			
Mononeuropatias		Polineuropatias	
Síndrome do túnel do carpo	557	Neuropatia diabética	371
Radiculopatia lombossacral	514	Idiopática	214
Paralisia de Bell	143	Síndrome de Guillain-Barré	29
Radiculopatia cervical	136	Neuropatia alcoólica	21
Paralisia do nervo cubital	100	Neuropatia iatrogénica	21
Herpes Zoster	86	Hereditárias	14
Meralgia parestésica	71	Reumatológicas	14
Neuropatia compressiva, causa indeterminada	43	Isquémica	14
Nevralgia do trigémio	29	Nutricional	7

**Tabela II.** Prevalências das neuropatias periféricas no estudo de Bombay.

**Anexo III:**

Estudo (ano)	Total doentes	Total famílias	H	M	Razão H/M	Média da idade de início [amplitude]	Média da idade de início (H)	Média da idade de início (M)
<b>Andrade (1952)</b>	64	25	42	22	1.9			
<b>Becker (1964)</b>	29		19	10	1.9	[15-60]	33	44
<b>Andrade (1969)</b>	249		153	96	1.6			
<b>Coutinho (1980)</b>	483		315	168	1.9		31	33
<b>Sousa (1988)</b>	895	476	526	369	1.4	32.4 [17-73]	31.6	33.6
<b>Sousa Póvoa/VConde (1995)</b>	330	133	183	147	1.2	31.1 [19-57]	29.0	33.7
<b>Sousa (1995)</b>	1224	484	687	537	1.3	33.5 [17-78]	31.9	35.6

**Tabela III.** Características dos doentes portugueses em diferentes estudos

País	Estudo (ano)	Total doentes	Total famílias	H	M	Razão H/M	Média da idade de início	Média da idade de início (H)	Média da idade de início (M)
<b>Portugal</b>	Sousa (1995)	1224	484	687	537	1.3	33.5 [17-78]	31.9	35.6
<b>Portugal</b>	Martins da Silva (2004)	1900	498	1023	877	1.2	34.5 [20-78]	32.4	37.1
<b>Suécia</b>	Andersson (1976)	60	33	40	20	2.0	53.0 [29-75]	54.4 [29-75]	50.1 [33-70]
<b>Suécia</b>	Sousa (1995)	239		157	82	1.9	56.7 [26-84]		
<b>Ilhas Baleares</b>	Munar-Quès (2005)	102	53	63	39	1.6	45.7 [20-84]	46.1	45.0

**Tabela IV.** Comparação das características dos doentes PAF nos diferentes focos europeus