U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Esclerose Múltipla: fenótipo, incapacidade e trabalho interdisciplinar

Joaquim André Silva Gonçalves

M

2025



Esclerose Múltipla: fenótipo, incapacidade e trabalho interdisciplinar

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Joaquim André Silva Gonçalves

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201907936@up.pt

Orientador: Professora Doutora Ernestina Santos

Assistente Graduada de Neurologia, no Serviço Neurologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora associada convidada na Unidade Curricular de Neurociências Clínicas do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: ernestinasantos.neurologia@chporto.min-saude.pt

Coorientador: Dra. Sara Rebelo Costa

Interna de Formação Específica de Neurologia, no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço eletrónico: sara.rebelo.costa@chporto.min-saude.pt

Esclerose Múltipla: fenótipo, incapacidade e trabalho interdisciplinar

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Aluno: Joaquim André Silva Gonçalves

Joaquim André Gonçalves

Orientador: Professora Doutora Ernestina Santos

Ernestina Santos

Coorientador: Dra. Sara Rebelo Costa

Sara Rebelo Costa

Porto, junho 2025

Declaração de Integridade Científica

Eu, Joaquim André Silva Gonçalves, estudante com o número mecanográfico 201907936 do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, declaro que o trabalho intitulado de "Esclerose Múltipla: fenótipo, incapacidade e trabalho interdisciplinar", é um artigo de investigação original, realizado no âmbito da dissertação de candidatura ao grau Mestre em Medicina, com o intuito de discussão pública.

Durante a realização deste trabalho, foram seguidos, inequivocamente, os princípios éticos e as regras académicas estabelecidas pelas comunidades científica e académica.

Responsabilizo-me, por este meio, do todo o conteúdo presente neste projeto, estando consciente das possíveis implicações da violação dos princípios de integridade científica.

Este estudo foi autorizado pela Comissão de Ética da ULSSA|ICBAS, pela Direção do Centro Académico Clínico ICBAS-CHP, pelo Presidente do Conselho de Administração e pelo Conselho de Administração da ULSSA.

N/ REF.ª 2024.069(064-DEFI/064-CE)



(Joaquim André Silva Gonçalves)

Porto, junho 2025

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ernestina Santos, pela proposta deste tema, por ter aceitado este desafio e pela dedicação e disponibilidade demonstradas ao longo de todo este processo. A sua experiência e conhecimento tornaram este projeto mais rico, tanto a nível técnico como científico.

À minha coorientadora, Dra. Sara Rebelo Costa, pelo apoio incansável durante todas as fases da elaboração deste trabalho, mostrando-se sempre disponível para ajudar a ultrapassar qualquer percalço.

A ambas manifesto o meu profundo agradecimento pela confiança depositada e pelo incentivo constante ao longo desta etapa académica.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmãs, por me acompanharem nestes 6 anos e pelo orgulho demonstrado em todas as minhas conquistas.

Resumo

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica autoimune e degenerativa do sistema nervoso central, com prevalência global e nacional crescentes. O seu tratamento evoluiu muito, com o desenvolvimento de fármacos capazes de modificar o prognóstico e estabilizar a sua atividade. Contudo, a incapacidade persiste e, com o aumento da esperança de vida, existe um acumular de défices e comorbilidades que carecem de tratamentos sintomáticos especializados. Isto reflete a relevância de uma abordagem multidisciplinar com a participação de várias especialidades médicas, de modo a assegurar cuidados adequados às necessidades individuais.

Objetivo: Caracterizar uma população portuguesa com EM, descrever fatores associados à incapacidade, avaliar a participação interdisciplinar e os fatores associados à sua necessidade e o seu impacto.

Metodologia: Estudo observacional retrospetivo unicêntrico realizado numa coorte de doentes com EM seguidos no Hospital de Santo António (HSA), com *follow-up* ≥ 5 anos e registos clínicos totalmente informatizados.

Resultados: Foram incluídos 351 participantes de uma coorte com 937 doentes com EM: 273 forma recorrente-remitente (RR), 41 secundariamente progressiva (SP,) 37 primariamente progressiva (PP). A idade mediana foi 49 anos (IQR:42-58). A idade mediana de início de doença foi 32 anos (IQR:25-41). A *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) base mediana foi 2,0 (IQR: 1 - 3,5) e a atual foi 2,5 (IQR: 1,5-4,5). O início precoce de sintomas correlacionou-se com progressão no EDSS e maior incapacidade ($p < 0,05$). Duzentos e oitenta doentes (79,8%) encontravam-se sob terapêutica modificadora de doença (TMD), 84(29,6%) com dimetil fumarato ou teriflunomida e 72(25,7%) com anticorpos anti-CD20. O início precoce de TMD correlacionou-se com menor progressão no EDSS ($p < 0,05$). 223(63,5%) realizaram mais que um TMD, particularmente com EDSS base mais altos ($p < 0,05$).

A referenciação para outras especialidades foi objetivada em 299 doentes (85,2%), especialmente para Medicina Física e Reabilitação (n=191; 63,9%), após uma mediana de 7 anos de doença (IQR:4-13). Outras referenciações incluíram Oftalmologia (n=174;58,2%), Psiquiatria (n=119;39,8%), Urologia (n=76;25,4%), Ortopedia (n=67;22,4%), Neurocirurgia (n=29;9,7%) e consulta da Dor (n=16;5,4%). A referenciação correlacionou-se com início de doença mais precoce, EDSS base superiores e progressão da incapacidade ($p <0,05$). Constatou-se uma diferença da referenciação entre os diferentes fenótipos ($p < 0,001$), sendo menor na forma RR.

Conclusões: A maioria dos doentes necessitam de cuidados de outras especialidades, que apesar de não ter implicação na progressão da doença, são importantes para garantir melhores cuidados e qualidade de vida. É importante criar e manter equipas vocacionadas para o tratamento multidisciplinar.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Fenótipo clínico; Severidade; Incapacidade; EDSS; Multidisciplinaridade; Especialidade de referenciação.

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune degenerative disease that affects the central nervous system, with a growing prevalence in Portugal and worldwide. Treatment of MS has evolved in recent years, with the development of several drugs able to modify the prognosis and stabilize disease activity. Though disability continues, and with an increase in life expectancy, there is a sum of deficits and comorbidity, which implies a necessity for specialized symptomatic care. This reflects a necessity for a multidisciplinary approach, with the participation of several medical specialties to provide personalized health care.

Objectives: To characterize a Portuguese population with MS, describe factors associated with disability, evaluate interdisciplinary participation and factors linked to its necessity and its impact.

Methodology: Unicentric observational retrospective study conducted on a cohort of patients with MS followed at Hospital Santo António (HSA), with a follow-up of at least 5 years and fully digital clinical records.

Results: This study included 351 participants from a cohort with 937 patients with MS: 273 with relapsing-remitting (RR) form, 41 with secondary progressive (SP) and 37 with primary progressive (PP). The median age was 49,0 years (IQR: 42- 58) and the median age of disease onset was 32,0 years (IQR:25-41). The median basal Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 2,0 (IQR:1-3.5) and the median actual EDSS was 2,5 (IQR:1,5-4,5). Earlier symptoms correlated with EDSS progression and higher disability ($p < 0,05$).

There were 280 patients (79,8%) receiving disease-modifying therapies (DMT), 84 (29,6%) with dimethyl fumarate or teriflunomide, and 72 (25,7%) with anti-CD20 monoclonal antibodies. Earlier start of DMT was correlated with lower EDSS progression ($p < 0,05$).

Two hundred and ninety-nine patients (85,2%) were referred to other medical specialties, more frequently to Physical Medicine and Rehabilitation (n=191; 63,9%), after a median period of 7 years after disease onset (IQR: 4-13). Other referrals included Ophthalmology (n=174; 58,2%), Psychiatry (n=119; 39,8%), Urology (n=76; 25,4%), Orthopedics (n=67; 22,4%), Neurosurgery (n=29; 9,7%), and Anesthesiology (Pain consult) (n=16; 5,4%). Referral correlated with earlier disease onset, higher basal EDSS, and disability progression ($p < 0,05$). It also varied between MS phenotypes ($p < 0,001$), with RR being associated with a lower referral rate.

Conclusions: Most patients need special care from other specialties, and though it doesn't have an impact on disease progression, it influences quality of life. It's important to start and maintain committed teams for a multidisciplinary treatment in Multiple Sclerosis.

Keywords: Multiple Sclerosis, clinical phenotype, severity, disability, Expanded Disease Status Scale, Referral specialty.

Lista de abreviaturas

DAI - Doenças Autoimunes

DM - Diabetes *mellitus*

DP - Desvio Padrão

EDSS - *Expanded Disability Status Scale*

EM - Esclerose Múltipla

ENT - Eletroestimulação do Nervo Tibial posterior

FRCV - Fatores de Risco Cardiovasculares

HSA - Hospital de Santo António

HTA - Hipertensão Arterial

IC - Intervalo de Confiança

IIQ - Intervalo Interquartil

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MFR - Medicina Física e Reabilitação

PP - Primariamente progressiva

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RR – Recorrente-remitente

SCI - Síndrome Clínico Isolado

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

SP - Secundariamente Progressiva

SRI - Síndrome Radiológico Isolado

TMD - Terapêuticas Modificadoras de Doença

Índice

Agradecimentos i
Resumo ii
Abstract iv
Lista de abreviaturas vi
Lista de figuras ix
Lista de tabelas x
Introdução 1
Objetivos 4
Metodologia 5
Caracterização demográfica 5
Comorbilidades 5
História natural da doença e tratamento 6
Trabalho interdisciplinar 7
Medicina Física e Reabilitação 7
Urologia 7
Psicologia/Psiquiatria 7
Consulta da Dor 7
Tratamento de Doenças Autoimunes comórbidas 7
Mortalidade 8
Análise estatística 8
Resultados 9
Dados demográficos 9
Comorbilidades 9
Saúde Mental 9
Patologia Cardiovascular 9
Doenças Autoimunes 10
Neoplasias 10
História natural da doença e tratamento 10
Terapêuticas modificadoras de doença 11
Fampridina 11
Trabalho interdisciplinar 11
Medicina Física e Reabilitação 12

Psiquiatria / Psicologia 12
Urologia 13
Consulta da Dor 13
Tratamento da doença autoimune comórbida 13
Mortalidade 14
Discussão 15
Conclusão 19
Apêndices 20
Apêndice 1- Figuras 20
Apêndice 2- Tabelas 35
Bibliografia 50

Lista de figuras

Figura 1. Evolução da introdução das terapêuticas modificadoras de doença usadas no tratamento da Esclerose Múltipla, ao longo dos anos. 20
Figura 2. Distribuição dos participantes por patologias e fatores de risco cardiovasculares..... 21
Figura 3. Distribuição dos participantes de acordo com o tempo de doença..... 22
Figura 4. Distribuição dos participantes por fenótipo clínico. 23
Figura 5. Distribuição dos participantes por tipo de surto inicial. 24
Figura 6. Associação entre o EDSS e o tempo de doença. 25
Figura 7. Comparação do EDSS atual entre os diferentes fenótipos da doença. 26
Figura 8. Correlação entre o EDSS atual e os anos de doença nos diferentes fenótipos de doença. 27
Figura 9. Evolução das Terapêuticas modificadoras de doença usadas como primeira opção ao longo dos anos. 28
Figura 10. Referenciação para outras especialidades. 29
Figura 11. Referenciação para outras especialidades com base no fenótipo clínico. 30
Figura 12. Anos de doença até referenciação para as diferentes especialidades. 31
Figura 13. EDSS à data da referenciação para as diferentes especialidades. 32
Figura 14. Variação do EDSS durante o seguimento nas diferentes especialidades de referenciação. 33
Figura 15. Anos de seguimento nas diferentes especialidades. 34

Lista de tabelas

Tabela I. Distribuição das comorbilidades. 35

Tabela II. Perturbações psiquiátricas. 36

Tabela III. Variação da idade consoante a patologia e fatores de risco cardiovasculares. 37

Tabela IV. Distribuição das comorbilidades autoimunes. 38

Tabela V. Tipos de neoplasias diagnosticadas. 39

Tabela VI. Terapêuticas modificadoras de doença em curso durante a última consulta. 40

Tabela VII. Motivo de não instituição de Terapêutica modificadora de doença. 41

Tabela VIII. Tratamentos realizados em contexto de Medicina Física e Reabilitação. 42

Tabela IX. Tratamentos farmacológicos orais usados em contexto de Medicina Física e Reabilitação. 43

Tabela X. Psicofármacos em contexto da consulta Psicologia / Psiquiatria. 44

Tabela XI. Psicofármacos utilizados pelos participantes sem referenciação para Psicologia / Psiquiatria. 45

Tabela XII. Procedimentos realizados para analgesia em contexto de Consulta da dor. 46

Tabela XIII. Imunomoduladores usados no tratamento de doença autoimune comórbida. 47

Tabela XIV. Associações entre terapêuticas modificadoras de doença e tratamentos dirigidos a doenças autoimunes comórbidas. 48

Tabela XV. Causas de morte e respetivas frequências (absoluta e relativa). 49

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica autoimune e degenerativa do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por desmielinização e degeneração axonal. Já foram identificados vários fatores de risco, tanto genéticos como ambientais, porém, a sua etiologia continua ainda incerta. Apesar de ser classicamente classificada como uma doença mediada por células T, o sucesso das terapêuticas modificadoras de doença (TMDs) dirigidas aos linfócitos B levanta mais questões sobre toda a sua fisiopatologia. Para além da infiltração por linfócitos T CD8+, tem se verificado a presença de células B e plasmócitos nas lesões inflamatórias, que apresentam tropismo para as bainhas de mielina, sendo que os axónios acabam por ser irreversivelmente lesados em fases tardias da doença.[1]

A incidência da EM tem vindo a aumentar globalmente e, com uma prevalência de 50-300 por 100 000 habitantes, estima-se que 2,3 milhões de pessoas vivam com esta doença. A distribuição geográfica é heterogénea, com populações mais afastadas do equador tendencialmente mais afetadas.[2] Em Portugal, a sua prevalência ronda os 50 doentes por 100 000 habitantes, estimando-se que existam pelo menos 8 000 portugueses a viver com EM, valor inferior ao observado noutros países da Europa Ocidental.[3] No Norte de Portugal, existem cálculos de prevalências de 64,4 doentes por 100 000 habitantes, por Branco *et al.* (2020), na região de Entre Douro e Vouga, e 39,82 doentes por 100 000 habitantes, por Figueiredo *et al.* (2015), no distrito de Braga.[4,5]

Esta patologia é frequentemente diagnosticada em indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos, apesar de idosos e crianças também serem afetados. É notória uma discrepância entre sexos, sendo mais frequente em mulheres, com um rácio de 3:1 comparativamente à população masculina.[1]

Para o diagnóstico, é necessário cumprir os critérios de *McDonald* de 2017 que implicam a documentação de disseminação de lesões no tempo e espaço. O surgimento de novas lesões deve ser confirmado com recurso a imagiologia ou análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo necessária a documentação de lesões em diferentes áreas do SNC por ressonância magnética nuclear (RMN), de forma a confirmar o critério de disseminação espacial.[6] Apesar de a punção lombar não ser necessária para o diagnóstico, a análise do LCR pode ajudar a corroborá-lo, em casos de maior dúvida, especialmente quando os critérios de *McDonald* não são cumpridos integralmente. Por exemplo, no caso de se verificar disseminação no espaço, sem dispersão temporal, um aumento de células inflamatórias e bandas oligoclonais no LCR favorece a hipótese de EM, em detrimento de outras entidades.[2,7]

A apresentação e o curso clínico da EM são classicamente classificados em fenótipos clínicos com características de evolução distintas. O fenótipo recorrente-remitente (RR) corresponde a cerca de 85% dos casos e é caracterizado por episódios de exacerbação seguidos de um período de remissão e estabilidade clínica, sendo que a recuperação dos défices pode ser completa ou incompleta. Neste fenótipo, a incapacidade geral é dependente da frequência das exacerbações, já que após cada surto, o défice funcional acresce ao previamente existente.[8] A EM secundariamente progressiva (SP) inicia-se com episódios de surto e remissão sendo que há um momento em que a progressão dos défices se torna independente das exacerbações. Estima-se que cerca de 50% dos doentes com fenótipo RR acabe por progredir para a forma SP. A EM primariamente progressiva (PP), define-se por um desenvolvimento gradual de défices desde o início da doença independente da ocorrência de surtos. Este fenótipo corresponde a cerca de 10% dos casos.[6,9,10]

Existem ainda outras formas de apresentação, que apesar de não serem consideradas EM, têm o potencial de evoluir para tal. Destas salienta-se o Síndrome Radiológico Isolado (SRI) e o Síndrome Clínico Isolado (SCI). No SRI, verifica-se a existência lesões desmielinizantes características de EM no estudo imagiológico, apesar de o indivíduo não apresentar manifestações clínicas.[11] O SCI define-se como um episódio único de sintomas neurológicos derivados de desmielinização do SNC, típico de EM, mas sem propagação no tempo. Estas formas de apresentação ocorrem geralmente em jovens adultos, e correspondem muitas vezes à primeira manifestação de EM.[12]

As manifestações clínicas são extremamente variáveis. Para além de sintomas neurológicos característicos, a presença de sintomas constitucionais como a fadiga são frequentes. As manifestações neurológicas podem englobar alterações da motricidade como hemiparésia, paraparésia, tetraparésia e espasticidade, e alterações sensitivas como disestesia, hipostesia e parestesias.[13] A neuropatia ótica é frequentemente a forma de apresentação inicial. Esta caracteriza-se por alterações visuais, podendo-se também verificar a presença de um defeito pupilar aferente relativo, no exame objetivo.[14] O atingimento do tronco cerebral e cerebelo leva ao surgimento de sintomas como diplopia, disartria, ataxia, entre outras alterações dos nervos cranianos. O sistema nervoso autonómico também pode ser afetado e a sua lesão pode cursar com disfunção vesical, intestinal ou sexual.[15] Ainda, é extremamente comum a presença de alterações psicológicas e cognitivas, muitas vezes anos antes dos sintomas físicos.[16]

Existem várias ferramentas que permitem quantificar a severidade da doença e avaliar incapacidade resultante dos défices. Um dos instrumentos mais utilizados é *a Expanded Disability Status Scale* (EDSS), desenvolvido por *Kurtzke* (1983). Nesta avaliação, averigua-se a funcionalidade de oito sistemas do SNC: sistema piramidal, cerebelo, tronco cerebral, vias sensitivas, função vesical, intestinal, visão, funções cerebrais e outras funções. Para além de descrever a gravidade da doença,

este método é frequentemente utilizado para avaliar a resposta à terapêutica e é comumente usado em vários ensaios clínicos.[17,18]

O tratamento da EM apresentou uma grande evolução nos últimos anos, principalmente com o desenvolvimento de novas TMDs que se mostraram eficazes no controlo desta patologia (**Figura 1**).[19,20] Apesar da crescente eficácia dos novos fármacos, há ainda situações de progressão e aumento de incapacidade, estreitamente associadas a processos patológicos que ocorrem durante toda a história natural da doença e que se tornam mais evidentes em fases mais tardias. Além disso, o aumento da sobrevida e da idade dos doentes associa-se a um acumular de défices e comorbilidades, que implicam cuidados diferenciados e multidisciplinares.[21-24]

A funcionalidade e a autonomia são aspetos importantes na qualidade de vida dos doentes, estando estreitamente dependentes da presença de défices e da sua gravidade. É fulcral oferecer o tratamento especializado de forma a mitigar o impacto da doença, tendo em conta uma perspetiva global do doente. Desta forma, a existência de equipas interdisciplinares com participação e comunicação ativa entre a Neurologia e as variadas especialidades, permite a oferta de cuidados especializados e personalizados às necessidades de cada doente, assim como a obtenção de resultados benéficos para a qualidade de vida.[21,25]

Objetivos

Com este trabalho pretende-se:

- Realizar a caracterização demográfico-clínica de uma coorte selecionada dos doentes com EM seguidos no Hospital de Santo António (HSA);
- Correlacionar a incapacidade e progressão no EDSS com fenótipo clínico, idade de diagnóstico, tempo até diagnóstico, tempo até início do tratamento com TMDs e número de TMDs utilizadas;
- Caracterizar a referenciação destes doentes para as variadas especialidades;
- Perceber os fatores associados à necessidade de colaboração com outras áreas médicas e conhecer o impacto desta colaboração no tratamento destes doentes e na progressão da doença.

Metodologia

Neste estudo, foi realizada uma análise retrospetiva dos registos médicos dos doentes seguidos em consulta externa de Neurologia do HSA, com o diagnóstico de Esclerose Múltipla, a partir de uma base de dados que contemplava 937 doentes.

Para inclusão no estudo, foram considerados todos os doentes com a primeira consulta a partir de 1 de janeiro de 2005 e início dos sintomas a partir dos 18 anos, que tenham mantido um seguimento de pelo menos 5 anos. O ano de 2005 foi o momento a partir do qual os registos clínicos eletrónicos começaram a ser utilizados de forma mais transversal no HSA. Registos clínicos incompletos impeditivos de uma aquisição adequada de dados, bem como a presença de outra doença confundidora da sintomatologia apresentada, foram utilizados como critérios de exclusão.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram abrangidos 351 participantes.

A colheita dos dados foi realizada, entre 16 de junho de 2024 e 31 de outubro de 2024, através da consulta dos registos clínicos na plataforma SClínico®, tendo-se obtido dados demográficos, antecedentes patológicos, dados clínicos relacionados com o diagnóstico de EM e o seu tratamento, assim como a referenciação para outras especialidades médicas dentro do HSA.

Por se tratar de um estudo observacional retrospetivo não invasivo, foi dispensado o consentimento informado, tendo também a sua realização sido aprovada pelo Conselho de Administração do HSA, Comissão de Ética para a Saúde, Gabinete Coordenador de Investigação e Direção de Departamento de Ensino, Formação e Investigação.

Caracterização demográfica

Na caracterização demográfica da população em estudo, foram analisadas variáveis como a idade, sexo, estado de empregabilidade, abrangência pela área de influência do HSA e escolaridade. O estado de empregabilidade foi representado pelos estados ativo ou não ativo, que engloba a inatividade por invalidez, idade ou ausência de emprego. A escolaridade foi apresentada por anos absolutos e ciclo de escolaridade completos.

Comorbilidades

Quanto às comorbilidades existentes, contabilizaram-se as patologias e os fatores de risco cardiovasculares (FRCV): hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia, obesidade, doença cardíaca, cerebrovascular e hábitos tabágicos. Avaliou-se também a presença de outras doenças autoimunes (DAI), neoplasias, doenças psiquiátricas e imunoalergológicas, tendo sido realizada a categorização das neoplasias, DAI e perturbações psíquicas de forma a perceber as suas distribuições.

História natural da doença e tratamento

Referente aos dados clínicos relacionados com o diagnóstico de EM, estudou-se a idade de início da doença e de diagnóstico, bem como o intervalo entre ambas, expresso em anos. O tempo de doença (desde o início dos sintomas até ao momento da realização deste estudo) também foi contabilizado.

Alem disto, o fenótipo da doença, o EDSS base (no momento do diagnóstico) e o EDSS da última consulta foram igualmente avaliados. Foram admitidas as formas RR, SP e PP, considerando-se o fenótipo clínico registado na última consulta e ignorando-se os fenótipos das fases iniciais, dado que estes se podem alterar com a evolução natural da doença, especialmente com a evolução da forma RR para a forma SP.

O valor do EDSS foi calculado com base na escala publicada por *Kurtzke* (1983). Esta varia de 0 a 10, com incrementos de 0,5 a partir do 1, baseando-se na avaliação do neurologista durante a consulta. Um valor de 0 indica um estado neurológico normal. De 1 a 5,5, ainda é possível efetuar marcha sem apoio, sendo o grau de disfunção avaliado consoante as alterações percetíveis no exame neurológico. De 6 a 9,5 avalia-se o nível de disfuncionalidade com o tipo de apoio à mobilidade utilizado ou se o doente permanece acamado. Um valor de 10 indica morte por EM.[18]

Com estas variáveis, pretendeu-se caracterizar clinicamente a população em estudo e avaliar a relação entre a idade de início de sintomas e o tempo até ao diagnóstico com a incapacidade atual e progressão do EDSS.

Do ponto de vista clínico, foi inquirida, ainda, a realização e a manutenção de TMDs, o tempo decorrido até à sua instituição, tipo e número de fármacos realizados, bem como a última terapêutica realizada até à data. Avaliou-se também a evolução dos fármacos escolhidos como primeira linha ao longo do tempo de estudo.

As TMDs utilizadas foram categorizadas em BRACE (as várias formulações de β-Interferão e acetato de glatirâmero), moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato (fingolimod, ozanimod, siponimod, ponesimod), outros fármacos orais de baixa eficácia (dimetil fumarato, teriflunomida), anticorpos monoclonais anti-CD20 (ocrelizumab, ofatumumab e rituximab), outros anticorpos monoclonais (alemtuzumab e natalizumab) e outros tratamentos (cladribina, mitoxantrona e transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas).

Com estes dados, pretendeu-se correlacionar a incapacidade e progressão no EDSS com o tempo de espera até início do tratamento com TMD e o número de TMDs utilizados.

Foi igualmente avaliada a utilização da fampridina para tratamento sintomático, destacando a sua manutenção ou suspensão e o EDSS no momento da sua instituição.

Trabalho interdisciplinar

Como um dos objetivos principais do trabalho é estudar os fatores de referenciação para outras especialidades, foi considerada de interesse a referenciação para MFR, Urologia, Oftalmologia (Neuroftalmologia), Psiquiatria, Neurocirurgia, Ortopedia e Anestesiologia (consulta da Dor).

De um modo geral, teve-se em consideração a idade de referenciação, o tempo de doença até a participação da especialidade e o EDSS apresentado no momento de admissão. O seguimento também foi avaliado através da sua perda ou permanência e da sua duração em anos.

Medicina Física e Reabilitação

Relativamente à referenciação para MFR, pretendeu-se também estudar os tratamentos utilizados nesta especialidade, inclusivamente o tratamento farmacológico oral implementado.

Os fármacos foram caracterizados segundo o seu alvo terapêutico: espasticidade (baclofeno oral, tizanidina), bexiga neurogénica (antimuscarínicos, mirabegrom, α-bloqueantes e inibidores de 5α-redutase), dor neuropática (pregabalina e gabapentina) e intestino neurogénico (laxantes). Os procedimentos invasivos contemplados foram a infiltração com toxina botulínica ou lidocaína e infusão intratecal de baclofeno. Os procedimentos não farmacológicos englobaram a fisioterapia, tratamento da disfagia, algaliações intermitentes e eletroterapia, incluindo a eletroestimulação do nervo tibial posterior (ENT).

Urologia

No âmbito do seguimento em Urologia, avaliou-se a realização de infiltração vesical com toxina botulínica, algaliação crónica e procedimentos cirúrgicos urológicos.

Psicologia/Psiquiatria

Na análise da referenciação para a consulta de Psicologia ou Psiquiatria de ligação no hospital, averiguou-se o uso de psicofármacos, comparando os doentes seguidos em consulta, com aqueles sem acompanhamento hospitalar. Foram ainda discriminadas as classes farmacológicas utilizadas e a realização de psicoterapia não farmacológica.

Consulta da Dor

De modo a inquirir sobre o papel da consulta da Dor, foram registados os procedimentos invasivos realizados para tratamento analgésico, nos casos de dor refratária a terapêutica oral.

Tratamento de Doenças Autoimunes comórbidas

Com o intuito de estudar o tratamento concomitante de DAI comórbidas, apurou-se os imunomoduladores/imunossupressores utilizados. Estes foram categorizados em clássicos ou

biológicos, tendo-se também avaliado se o tratamento implementado era realizado em associação com o tratamento da EM ou em monoterapia.

Mortalidade

Averiguou-se a ocorrência de morte nos participantes do estudo, tendo-se avaliado o número de anos de doença até o óbito e a sua causa.

Análise estatística

Os dados colhidos foram compilados numa base de dados, de forma a proceder à sua análise estatística. Para tratamento das variáveis contínuas, realizou-se o teste de normalidade da distribuição de *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal, ($p > 0,05$) foram descritas pela média, intervalo de confiança (IC) de 95% e desvio padrão (DP), enquanto as sem distribuição normal caracterizaram-se pelas suas medianas e intervalos interquartil (IIQ). As variáveis categóricas foram caracterizadas segundo as suas frequências absolutas e relativas.

Para avaliar a associação entre variáveis categóricas, foi realizado o teste de Qui-Quadrado. Perante associações entre variáveis categóricas e contínuas foram realizados testes paramétricos e não paramétricos, conforme o adequado. Para variáveis contínuas sem distribuição normal e variáveis categóricas não binárias, recorreu-se ao Teste H de *Kruskal-Wallis*, sendo considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

De modo a estudar a associação entre variáveis contínuas foi efetuado o coeficiente de correlação de *Pearson*, para variáveis com distribuição normal, e de *Spearman*, para variáveis sem cumprimento da normalidade de distribuição. Para todas as análises, considerou-se estatisticamente significativo quando $p < 0.05$.

Para a análise estatística, recorreu-se à versão 30.0 do software *IBM SPSS Statistics*® (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para o Windows.

Resultados

Dados demográficos

No estudo foram admitidos 351 participantes. Destes 63,2% eram do sexo feminino (n=222), sendo a mediana de idades de 49 anos (IIQ: 42-58).

No que toca à atividade profissional, 62,1 % dos participantes eram profissionalmente ativos (n=218), com idade média de 44,2 anos (IC de 95% [43,1-45,4]; DP = 8,4), idade inferior à dos participantes sem atividade profissional, cuja média foi de 59,5 anos (IC de 95% [57,6-61,3]; DP = 10,9).

Relativamente à escolaridade, 6,6% dos participantes possuia o 1º ciclo (n=23), 4,0% o 2º ciclo (n=14), 15,1% o 3º ciclo (n=53), 26,5% o ensino secundário (n=93) e 47,9% o ensino superior (n=168). A mediana de anos de escolaridade é 12 anos (IIQ: 9-16).

Dos 351 participantes, 70,1% eram de origem externa à área de influência do HSA (n=246).

Comorbilidades

As comorbilidades mais frequentes foram as patologias do foro mental (n=238; 67,8%), seguidas de patologia cardiovascular ou FRCV (n=190; 54,1%), outras DAI (n=48; 13,7%), eventos imunoalergológicos (n=45; 29,9%) e neoplasias (n=35; 10%), respetivamente (**Tabela I**).

Saúde Mental

De entre os participantes com problemas de saúde mental (n=238), a depressão foi a perturbação mais frequente (n=178; 75,4%), seguida de perturbações de ansiedade (n=107; 45,3%). As restantes perturbações psiquiátricas presentes encontram-se na **Tabela II.**

Dos participantes com problemas de saúde mental, 33,5% (n=79) apresentavam sintomas que se enquadravam numa conjugação de síndromes psiquiátricos e 97,1% (n=231) encontravam-se medicados com psicofármacos.

Patologia Cardiovascular

Relativamente à patologia cardiovascular, 77 (21,9%) participantes tinham HTA, 22 (6,3%) DM, 78 (22,2%) dislipidemia e 33 (9,4%) obesidade. Seis participantes (1,7%) foram diagnosticados com uma doença cerebrovascular (1,7%) e 26 (7,4%) com uma doença cardíaca. Ainda, 105 participantes (29,9%) têm história de consumo tabágico, presente ou passado (**Figura 2**).

A média das idades dos participantes com patologia cardiovascular ou FRCV foi de 54,3 anos (IC a 95% [52,6-56,0]; DP = 11,8). A patologia com menor média de idades foi a obesidade com 53,3 anos (IC a 95% [49,6-57,1]; DP = 10,5) sendo as doenças cerebrovasculares aquelas com maior

média de idade, que corresponde a 62,17 anos (IC a 95% [57,2-67,1]; DP = 4,7). A restantes patologias encontram-se descritas na **Tabela III**.

Doenças Autoimunes

Quanto às DAI comórbidas, 14,6% possuíam mais do que uma patologia (n=7). A doença mais frequentemente diagnosticada foi a tiroidite autoimune (n=9; 15,8%), seguida da psoríase (n=8; 14%). As restantes DAI e respetivas frequências encontram-se na **Tabela IV**.

Neoplasias

Entre os doentes com neoplasias (n=35), 8,6% destes foram diagnosticados com mais do que um tipo de neoplasia (n=3), sendo a mais frequente a neoplasia do sistema nervoso (n=10; 28,6%), que compreende neoplasias do SNC e sistema nervoso periférico (SNP), seguida pelo cancro da mama (n=6; 17,1%). Os outros tipos de neoplasias encontram-se descritos na **Tabela V**.

Referente as neoplasias do sistema nervoso, estas compreenderam meningiomas (n=5; 45,5%), schwannomas (n=3; 27,3%), adenomas da hipófise (n=2; 18,2%) e neurinoma de nervo craniano (n=1; 9,1%). Destes, apenas 1 se apresentou com sintomas, sendo os restantes achados incidentais de estudo imagiológico.

História natural da doença e tratamento

A mediana da idade de início de sintomas foi de 32,0 anos (IIQ:25-41) e da idade ao diagnóstico correspondeu a 35 anos (IIQ: 28-44). A mediana de tempo desde o início dos sintomas até ao diagnóstico de EM foi de 2 anos (IIQ: 0,0-5,0), sendo a de anos de doença de 16 anos (IIQ: 12-21). A distribuição dos participantes pelo tempo de doença encontra-se representada na **Figura 3**.

O fenótipo clínico mais frequente foi o RR (n=273; 77,8%), seguido do SP (n=41; 11,7%) e PP (n=37; 10,5%), respetivamente (**Figura 4**). Nos participantes com fenótipos RR ou SP (n=315), a doença apresentou-se como um surto medular em 39,4 % dos casos (n=124), nevrite ótica em 17,5% (n=55), tronco/cerebelo em 31,7% (n=100) e hemisférico em 11,4% (n=36) (**Figura 5**).

A mediana do EDSS base foi 2,0 (IIQ: 1,0-3,5) e do EDSS atual foi 2,5 (IIQ: 1,5-4,5). Verificou-se a regressão do EDSS em 15,1% dos participantes (n=53), 21,1% mantiveram-se estáveis durante o período de seguimento (n=74) e 63,8% progrediram (n=224). A mediana da variação do EDSS foi 1,0 (IIQ: 0,0-2,0).

O tempo de doença e o fenótipo mostraram-se fatores influenciadores do EDSS e da sua progressão ($p < 0,001$). A formas SP associou-se a um maior EDSS atual e a PP a um maior EDSS base. A mediana do EDSS mostrou-se superior em participantes com 25 anos ou mais de doença, especialmente nas formas progressivas (SP e PP) (**Figura 6, Figura *7* e Figura *8***). Ainda, idades de

início de sintomas mais tardias correlacionaram-se com maior incapacidade inicial ($p < 0,001$) e com progressão no EDSS ($p < 0,05$), sucedendo-se o mesmo com o tempo até diagnóstico ($p < 0,05$).

Terapêuticas modificadoras de doença

Dos participantes incluídos, 312 (88,9%) já realizaram TMDs. Destes, 71,9% realizaram mais do que um tipo de agente (n=224), particularmente para EDSS base mais elevados ($p < 0,05$). Verificou-se também que quanto mais TMDs eram usadas, maior era o EDSS e a sua progressão ($p < 0,001$).

A mediana de tempo até início de TMD foi 2 anos (IIQ:1-6), estando o seu início precoce associado a menor progressão do EDSS ($p < 0,001$).

Mantiveram-se com TMD 280 participantes (89,7%), estando a distribuição dos agentes usados na última consulta descrita na **Tabela VI**. Constatou-se uma evolução dos fármacos usados como primeira linha, com destaque para uma diminuição da utilização dos BRACE em detrimento da teriflunomida e dos anti-CD20 (**Figura 9**).

A não realização de TMDs em alguns participantes (n=39), deveu-se a vários fatores, nomeadamente à presença de uma forma RR benigna (n=10; 25,6%), uma forma PP sem indícios de atividade da doença (n=10; 25,6%), uma forma PP avançada sem indicação para realização de TMDs (n=8; 20,5%) ou à perda de seguimento, tanto por óbito como por abandono da consulta. Os restantes motivos encontram-se descritos na **Tabela VII**.

Fampridina

O tratamento com fampridina foi realizado em 92 doentes (26,2%). Destes, 56,5% mantiveram-se respondedores até à data da última consulta (n=52). A mediana do EDSS no momento da instituição foi 4,5 (IIQ: 4,0-6,0).

Trabalho interdisciplinar

A referenciação para outras especialidades abrangeu 299 doentes (85,2%), mais frequentemente para MFR (n=191; 63,9%). Outras referenciações incluíram Neuroftalmologia (n=174; 58,2%), Psiquiatria (n=119; 39,8%), Urologia (n=76; 25,4%), Ortopedia (n=67; 22,4%), Neurocirurgia (n=29; 9,7%) e Consulta da Dor (n=16; 5,4%) (**Figura 10**). Destes, 202 (67,6%) foram referenciados para mais do que uma especialidade.

A referenciação correlacionou-se com início mais precoce da doença, e EDSS base mais altos ($p < 0,05$). Verificou-se também uma associação positiva entre a referenciação e a progressão no EDSS ($p < 0,05$).

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas de referenciação entre os diferentes fenótipos de doença ($p < 0,001$). O fenótipo SP apresentou a maior taxa de referenciação

(100%), ao passo que o fenótipo RR apresentou a menor percentagem de referenciação (80%) (**Figura 11**).

Medicina Física e Reabilitação

A média das idades à admissão dos 191referenciados para MFR foi de 45,2 anos (IC de 95% [43,7-46,6]; DP = 10,0], sendo a mediana de tempo de doença até referenciação de 7 anos (IIQ: 4-13) (**Figura 12**) e a do EDSS à admissão de 3,5 (IIQ: 2,0-4,5) (**Figura 13**).

Relativamente às estratégias terapêuticas utilizadas em contexto de MFR, as técnicas utilizadas e a sua frequência encontram-se discriminadas na **Tabela VIII**. Destaca-se o que a abordagem mais utilizada foi o tratamento farmacológico oral (n=156; 81,7%), seguido da fisioterapia (n=152; 79,6%). Os fármacos administrados por via oral mais frequentemente prescritos foram os antimuscarínicos e o mirabegrom, para tratamento de alterações urinárias. As restantes classes de fármacos utilizadas encontram-se descritas na **Tabela IX**.

A referenciação para MFR associava-se a progressão na doença ($p < 0,001$), sendo a mediana da variação de EDSS desde a admissão até à última consulta de 1,5 (IIQ: 0,5-2,5) (**Figura 14**).

Dos participantes referenciados, 27,2% (n=52) perderam seguimento da consulta, tanto por alta, como por abandono. A mediana de tempo de seguimento em consulta de MFR foi de 8 anos (IIQ: 4,0-11,0) (**Figura 15**).

Psiquiatria / Psicologia

Foram referenciados 119 doentes para a consulta de psiquiatria/psicologia, com uma mediana de idade à admissão de 38 anos (IIQ: 32-47), sendo que 6,7% (n=8) não apresentava problemas de saúde mental. Ainda, 92,4% (n=110) realizou tratamento psicofarmacológico e 61,3% (n=73) psicoterapia.

A mediana do EDSS à admissão foi a mais baixa, correspondendo a 2,0 (IIQ: 1,0-4,0) (**Figura 13**). A mediana de anos de doença até referenciação foi 7 anos (IIQ: 4-12) (**Figura 12**).

Relativamente às modalidades de psicoterapia, a terapia individual foi a estratégia mais frequentemente realizada (97,3%; n=71), seguida da terapia de grupo (13,6%; n=10) e terapia de casal/familiar (2,7%; n=2), respetivamente.

Entre os elementos seguidos em psiquiatria/psicologia, os fármacos mais frequentemente utilizados foram os antidepressivos (n=108; 97,3%) seguidos dos ansiolíticos (n=77; 69,4%). A frequência dos psicofármacos utilizados pelos participantes referenciados para a consulta de Psicologia / Psiquiatria encontra-se descrita na **Tabela X**.

Conforme descrito nas **Tabela X e Tabela XI**, os antipsicóticos eram mais frequentemente utilizados pelos referenciados para a consulta em comparação com os não referenciados, enquanto os outros hipnóticos eram mais utilizados pelos não referenciados para a consulta.

Não se verificou associação entre EDSS atual ou à admissão e as patologias psiquiátricas (p > 0,05). A mediana da variação do EDSS durante o seguimento foi 0,0 (IIQ: 0,0-0,5) (**Figura 14**).

Dos 119 doentes referenciados, apenas 32 (26,9%) referenciados mantinham seguimento na consulta à data do estudo. A mediana de tempo de seguimento foi 3 anos (IIQ: 1-7) (**Figura 15**).

Urologia

Foram referenciados 76 doentes para a consulta de Urologia. A idade média à admissão foi de 47,6 anos (IC de 95% [44,7-50,5]; DP = 12,6) e 71,1% eram do sexo masculino (n=54). Ainda, 28,8% foram seguidos na consulta de Andrologia por queixas de disfunção sexual (n=22).

A mediana de tempo de doença até referenciação foi de 8 anos (IIQ:7-14,0) (**Figura 12**) com um EDSS à admissão de 3,0 (IIQ:1,5-4,0) (**Figura 13**) e uma mediana de variação do EDSS de 0,0 (IIQ: 0,0-1,0) (**Figura 14**). A mediana de EDSS à admissão dos doentes com seguimento por andrologia foi 2,0 (IIQ: 1,5-3,5).

A nível de procedimentos realizados em contexto de Urologia, 10 participantes (13,7%) realizaram cirurgia urológica, 6 (8,2%) toxina botulínica intravesical e 6 (8,2%) algaliação crónica.

Dos 76 referenciados, apenas 20 (26,3%) mantiveram seguimento até à realização deste estudo. A mediana de anos de seguimento foi de 2 anos (IIQ: 0-9) (**Figura 15**).

Consulta da Dor

Verificou-se a referenciação de 16 doentes para a Consulta da Dor (5,4%) com idade média à admissão de 48,4 anos (IC de 95% [42,2-54,5]; DP = 11,6]. A média de tempo de doença até referenciação foi 12,9 anos (IC de 95% [8,5-17,4]; DP = 2,6) (Figura 11), a mediana de EDSS de admissão foi de 6,0 (IIQ: 2,0-6,5) (**Figura 13**) e a de variação de EDSS durante o seguimento foi 0,0 (IIQ: 0,0-1,0) (**Figura 14**).

Destes, 33,3% realizou procedimentos terapêuticos que não terapêutica farmacológica oral (n=5). Estes tratamentos compreendem 5 técnicas diferentes cuja frequência se encontra discriminada na **Tabela XII**.

Apenas 6 (37,5%) participantes mantiveram seguimento, sendo que a média de anos de seguimento foi de 4,0 anos (IC de 95% [2,1-5,9]; DP = 3,6) (**Figura 15**).

Tratamento de doença autoimune comórbida

Quinze participantes (4,27%) encontravam-se a realizar tratamento imunossupressor / imunomodulador em contexto da outra DAI comórbida. Dentro dos fármacos utilizados, 54,5% eram agentes biológicos (n=12) e 45,5% eram agentes imunossupressores clássicos (n=10). A sua frequência encontra-se discriminada na **Tabela XIII**.

Destes, 31,3% realizou o tratamento da DAI concomitante em associação ao tratamento dirigido à EM (n=5), estando a sua associação discriminada na **Tabela XIV**.

Mortalidade

Constataram-se 11 óbitos (3,1%) após uma mediana de 17 anos de doença (IIQ: 14-24). A média da idade de óbito foi de 65,6 anos (IC a 95% [58,8-72,3]; DP = 10,1). As causas de morte e respetivas frequências encontram-se na **Tabela XV**.

Discussão

Em Portugal, a quase totalidade dos doentes com EM depende do Serviço Nacional de Saúde para tratamento e vigilância da sua patologia. Existem alguns trabalhos desenvolvidos em Portugal, inclusivamente na zona Norte, sobre a epidemiologia da EM, distribuição dos fenótipos clínicos, incapacidade e encargos do tratamento da EM para os serviços de saúde.[4,5,26] No entanto, é notória a carência de dados sobre a abordagem multidisciplinar e sobre os fatores que influenciam a participação das inúmeras especialidades no tratamento desta patologia.

Assim como na literatura, a maioria dos participantes do estudo era do sexo feminino com uma idade mediana de 46 anos. À semelhança de Sá *et al*, a maioria dos participantes apresentava um grau académico igual ou superior ao 12º ano, com uma maior proporção de participantes a concluir o ensino superior, neste estudo. A percentagem de participantes profissionalmente ativos também foi superior, com 62,1% participantes profissionalmente ativos.[26]

O HSA é um hospital cuja área de influência engloba as freguesias do concelho do Porto (com exceção da freguesia do Bonfim, Paranhos e Campanhã) e o concelho de Gondomar. Ainda, recebe frequentemente doentes dos distritos de Bragança e Vila Real. Neste estudo, mais de 70% dos doentes eram originários de localidades fora da área de influência do HSA, o que realça a importância regional e nacional deste centro e reflete a necessidade da criação de centros de referência especializados no tratamento desta patologia.

Neste trabalho, a idade de início de sintomas mediana foi 32 anos, ligeiramente superior ao descrito na maioria da literatura, mas inferior ao descrito por Branco *et al.*[4] Assim como em múltiplas fontes, a forma RR foi o fenótipo mais frequente, seguida das formas SP e PP, respetivamente.[27] Quanto ao tipo de surto inicial, a mielite foi a forma de apresentação mais frequente, surgindo, em segundo lugar, a nevrite ótica e em terceiro o surto de tronco cerebral / cerebelo. Quanto à incapacidade, o EDSS mediano foi de 2,5, ligeiramente superior ao obtido por Branco *et al*.[4] Verificou-se também que a idade de início de sintomas, o tempo até ao diagnóstico e o fenótipo da doença eram fatores que influenciavam a incapacidade inicial e a sua progressão.

A maioria dos doentes seguidos no HSA, realizou TMD, com cerca de 90% a continuar estes tratamentos, valor idêntico ao obtido por Sá *et al*.[26] Contudo, no presente estudo, os agentes mais utilizados foram a teriflunomida e o dimetil fumarato seguidos dos anticorpos monoclonais anti-CD20 como o ocrelizumab, ofatumumab e o rituximab, em vez do β-Interferão e do acetato de glatirâmero. Estes dados mostram uma mudança de paradigma no tratamento que preconiza a utilização de fármacos com maior eficácia em fases precoces da doença. O tempo de doença até início das TMD foi de 2 anos, sendo que quanto mais cedo fosse iniciado, menor seria a progressão no EDSS. Porém, quanto maior o número de TMD utilizados, maior era a progressão no EDSS e maior

era o EDSS atual. Isto pode dever-se ao facto de doentes com maior dificuldade no controlo da doença, necessitarem de utilizar mais fármacos de forma a atingir a estabilidade clínica, o que reflete a gravidade da patologia. Apesar dos benefícios das TMD, a sua utilização não foi transversal a todos os participantes. A maioria destes casos deveu-se à ausência de indicação para a sua utilização, tanto pela falta de atividade, nas formas RR e PP, como por graus de incapacidade tão elevados, que sem benefício da sua utilização não ultrapassavam os riscos. A vontade do próprio doente e a perda de seguimento, por óbito ou por abandono da consulta de Neurologia, foram outras razões para a não instituição das TMD.

O desenvolvimento e aprimoramento das TMD de elevada eficácia, permitiram aos doentes com EM ter uma esperança de vida semelhante à população geral, aumentando assim a prevalência de comorbilidades associadas à idade, como doenças cardiovasculares e neoplásicas. Vários estudos mostraram que a seguir às patologias do foro mental, a HTA e a dislipidemia eram os distúrbios mais frequentes, tendo tal se verificado neste estudo com taxas de incidência superiores às descritas na população geral.[28,29] A incidência de DAI comórbida é também mais alta em doentes com EM, comparativamente com a população geral. Neste estudo, 14,6% dos participantes apresentavam outra DAI. Dada a patogenia da EM ser parcialmente sobreponíveis à de outras DAI, os TMD também podem ser usados no controlo da patologia comórbida.[30] Neste estudo, a maioria dos doentes sob tratamento dirigido a DAI comórbida realizavam o tratamento em associação aos TMD para a EM, havendo apenas 31% a realizar o mesmo tratamento para ambas as patologias.

As alterações neuropsiquiátricas estão frequentemente associadas à EM, estando presentes em até 60% dos doentes com EM e havendo alguns estudos que consideram tratar-se de pródromos da doença. [16,28] A mais frequentemente associada é a depressão, com uma prevalência anual estimada de 15%, taxa 5 vezes superior à população geral.[31,32] A ansiedade afeta entre 15,8% e 57% dos doentes com EM. Alguns estudos sugerem até que a prevalência da ansiedade seja superior à da depressão. Neste trabalho, a comorbilidade mais frequente foram os problemas de saúde mental em cerca de 68% dos participantes, sendo a depressão a patologia mais frequente, seguida da ansiedade, que é concordante com a bibliografia existente.

Cerca de 85% dos participantes foram referenciados para outras especialidades, especialmente MFR. Destes, cerca de 68% foi referenciado para mais do que uma especialidade. Estes números traduzem a necessidade do envolvimento de outras especialidades no tratamento destes doentes. Tendencialmente, os doentes referenciados apresentavam início dos sintomas em idades mais precoces e possuíam EDSS base mais elevados. Mostrou-se também que o fenótipo clínico influencia a necessidade de acompanhamento interdisciplinar, com a forma RR apresentar menor taxa de encaminhamento. Isto pode dever-se ao fato de os doentes com a forma RR

apresentarem menor incapacidade aquando do surgimento da doença, não sendo tão necessária a colaboração com outras áreas médicas.

Num estudo de *Gallien et al.*, os tratamentos instituídos com intuito de controlo sintomático variavam consoante o EDSS apresentado, sendo que a necessidade de realização de procedimentos mais invasivos aumentava com a incapacidade apresentada. Para isto era indispensável a participação da especialidade de MFR.[25] Neste estudo, MFR foi a especialidade mais frequentemente referenciada e com maior duração de seguimento (8 anos), especialmente para EDSS iguais ou superiores a 3,5. A atuação da MFR tem como principal objetivo garantir a funcionalidade dos doentes, mitigando do impacto de sintomas sobre várias capacidades fundamentais como a motricidade, deglutição, micção e defecação. Por este motivo, a sua abordagem terapêutica incluiu um largo leque de fármacos e procedimentos dirigidos aos défices apresentados, com objetivo de contribuir para uma melhor qualidade de vida.

Dada a elevada frequência de patologia psiquiátrica nos doentes com EM, torna-se relevante a prestação de cuidados de saúde mental. As estratégias terapêuticas usadas incluem a psicoterapia e psicofármacos.[33] Neste trabalho, verificou-se que a referenciação para Psiquiatria ou Psicologia foi frequente, correspondendo a cerca de 40%, valor cerca de duas vezes superior ao obtido por *Fitzgerald et al.*[34] Os psicofármacos mais utilizados, em contexto de consulta de psiquiatria, foram os antidepressivos seguidos dos ansiolíticos, acontecendo o mesmo nos participantes sem seguimento na consulta hospitalar. Estes dados são congruentes com a maior incidência da depressão em doentes com EM.[31] Contudo, o uso de antipsicóticos revelou-se superior nos doentes com seguimento pela psiquiatria hospitalar, refletindo uma maior gravidade e complexidade destes casos.

A Urologia e a Consulta da Dor também faziam parte da abordagem multidisciplinar. As alterações urinárias são manifestações que frequentemente interferem com a vida dos doentes, havendo, contudo, uma tendência para o atrasar da procura de cuidados médicos especializados nesta área. Como em *Faber & Stillebroer*, o tempo até à referenciação para Urologia foi longo com uma mediana de 8 anos, no presente estudo.[35] A área de atuação desta especialidade sobrepõe-se parcialmente à da MFR, o que também pode justificar o atraso para a sua referenciação e o curto período de seguimento (2 anos).

A especialidade com maior tempo de doença até referenciação foi a Consulta da Dor, constatando-se igualmente um maior EDSS à admissão. Quando os doentes são referenciados para esta consulta, já se encontram em fases mais avançadas da doença e o controlo da dor em contexto da consulta de Neurologia ou outras especialidades não se mostra tão eficaz, sendo necessária a realização de procedimentos mais especializados.

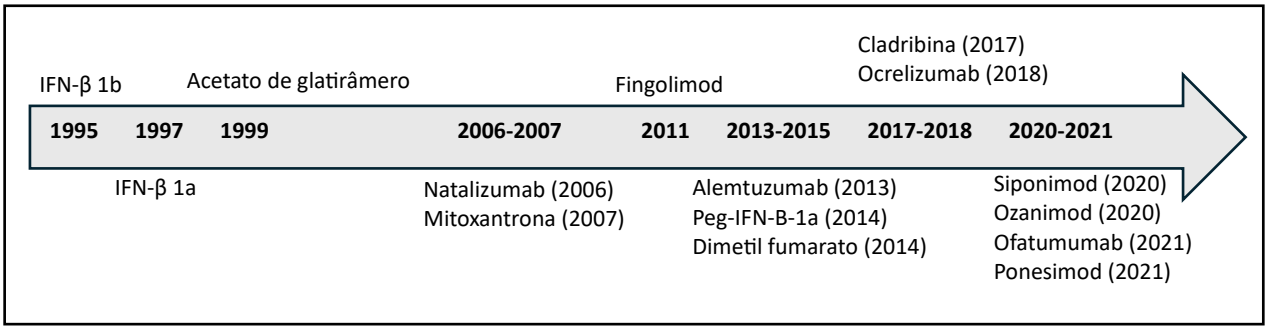
Apesar dos benefícios inerentes à participação interdisciplinar, verificou-se que, de um modo transversal, a referenciação para outras especialidades não impedia a progressão no EDSS. Contudo, não inviabiliza a sua importância, dado que são imprescindíveis para oferecer a melhor qualidade de vida possível aos doentes com EM.

Conclusão

A EM é uma doença com grandes encargos para os serviços de saúde e com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Nos últimos anos, o desenvolvimento de TMD com eficácia crescente tem-se revelado um fator preponderante na melhoria da qualidade de vida e aumento do número de anos livres de incapacidade. No entanto, continuam a existir doentes que experienciam incapacidade e progressão significativas. O presente estudo evidenciou a complexidade clínica desta patologia, relativamente às comorbilidades mais importantes e à necessidade de atuação multidisciplinar estruturada, com vista a oferecer os melhores cuidados de saúde. Desta forma, é crucial a criação de centros de referência com capacidade de uma resposta interdisciplinar e com equipas especializadas, vocacionadas e treinadas.

Apêndices

Apêndice 1- Figuras



IFN, Interferão; Peg-IFN, Interferão peguilado

Figura 1. Evolução da introdução das terapêuticas modificadoras de doença usadas no tratamento da Esclerose Múltipla, ao longo dos anos.

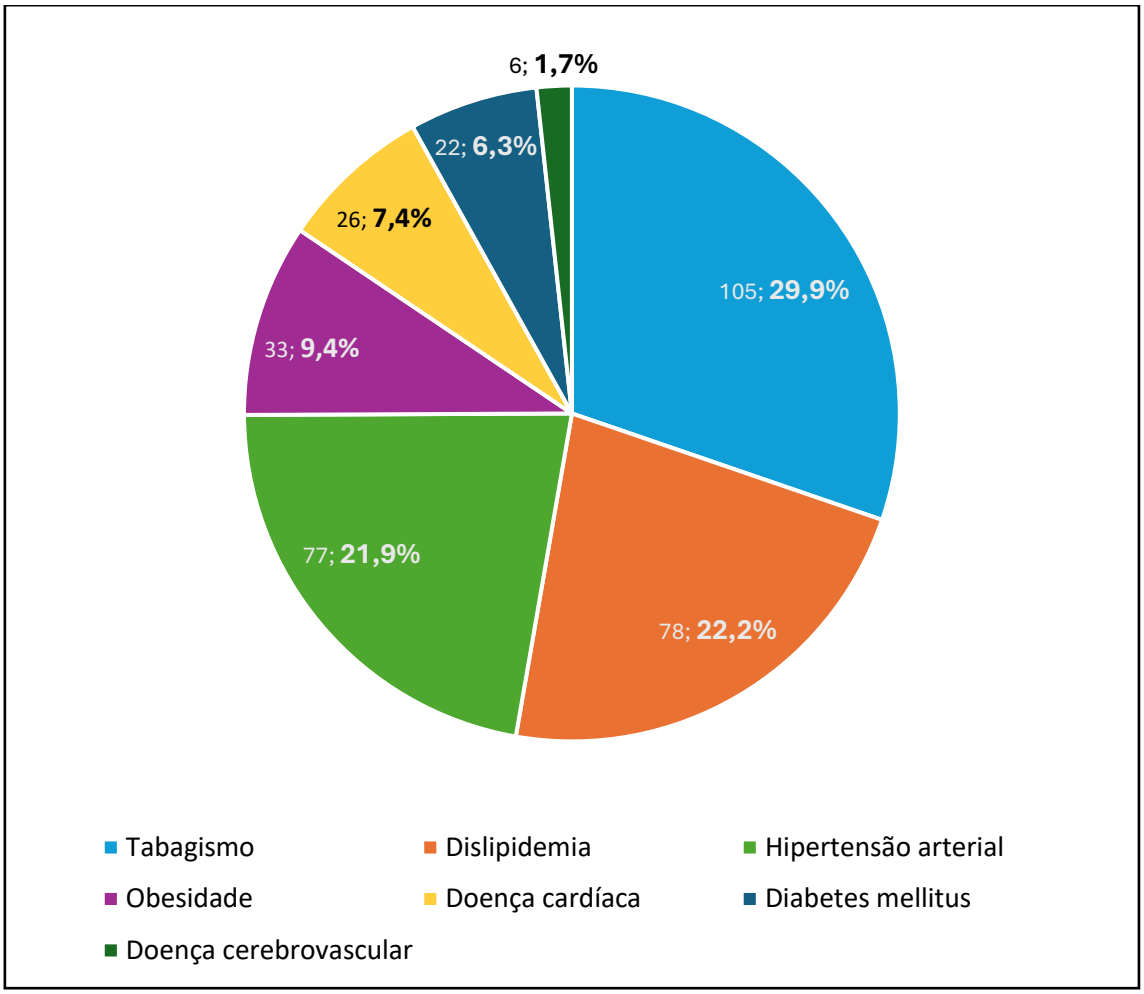
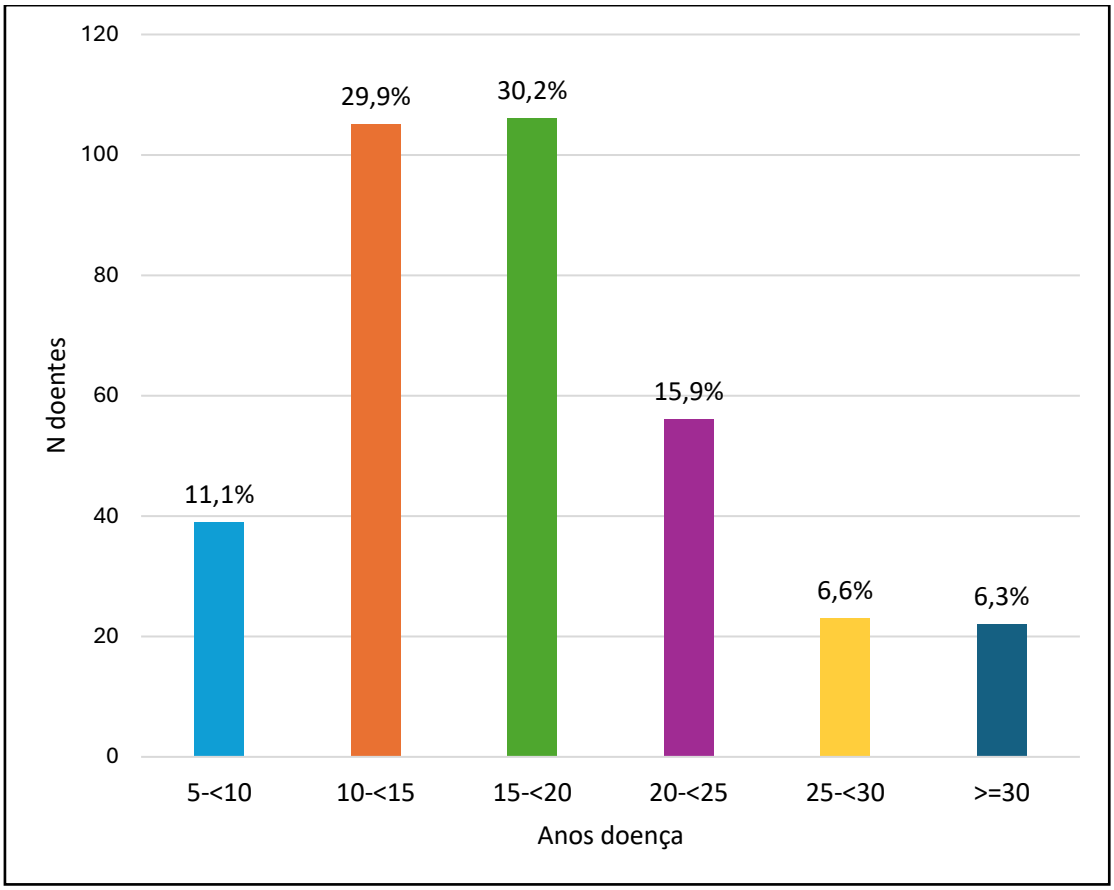
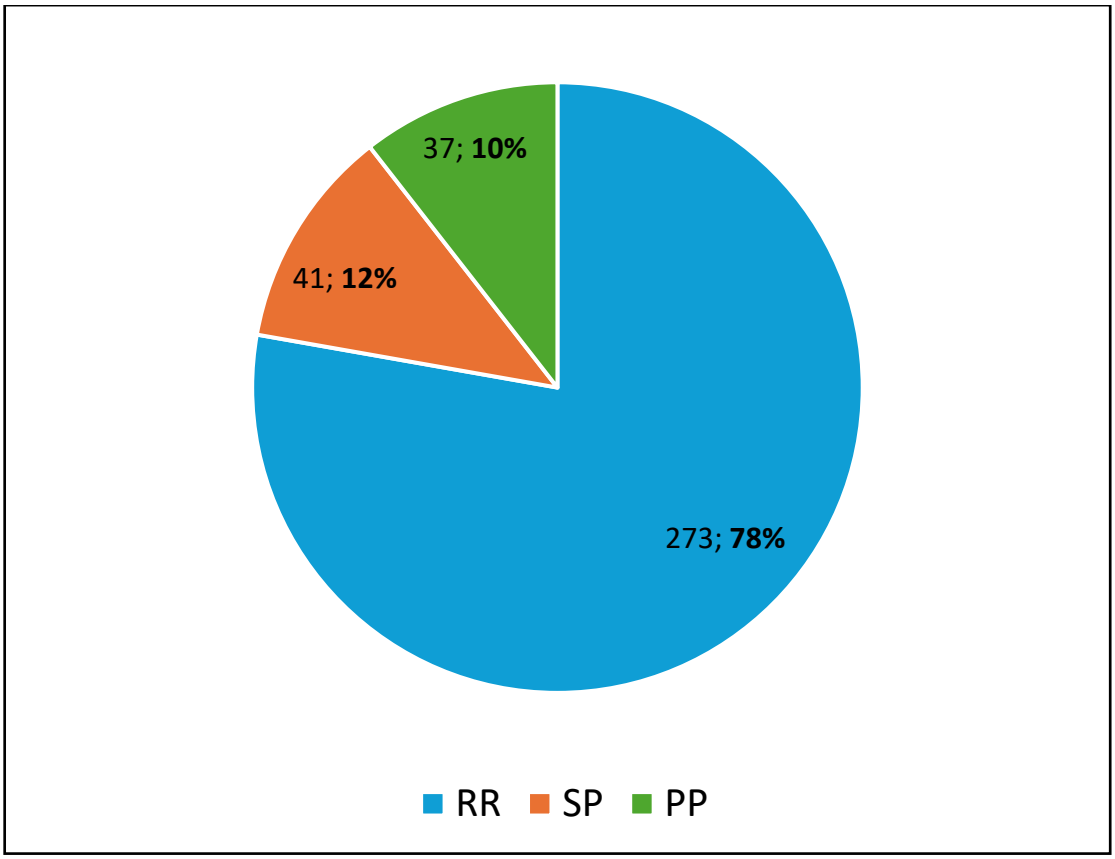


Figura 2. Distribuição dos participantes por patologias e fatores de risco cardiovasculares.



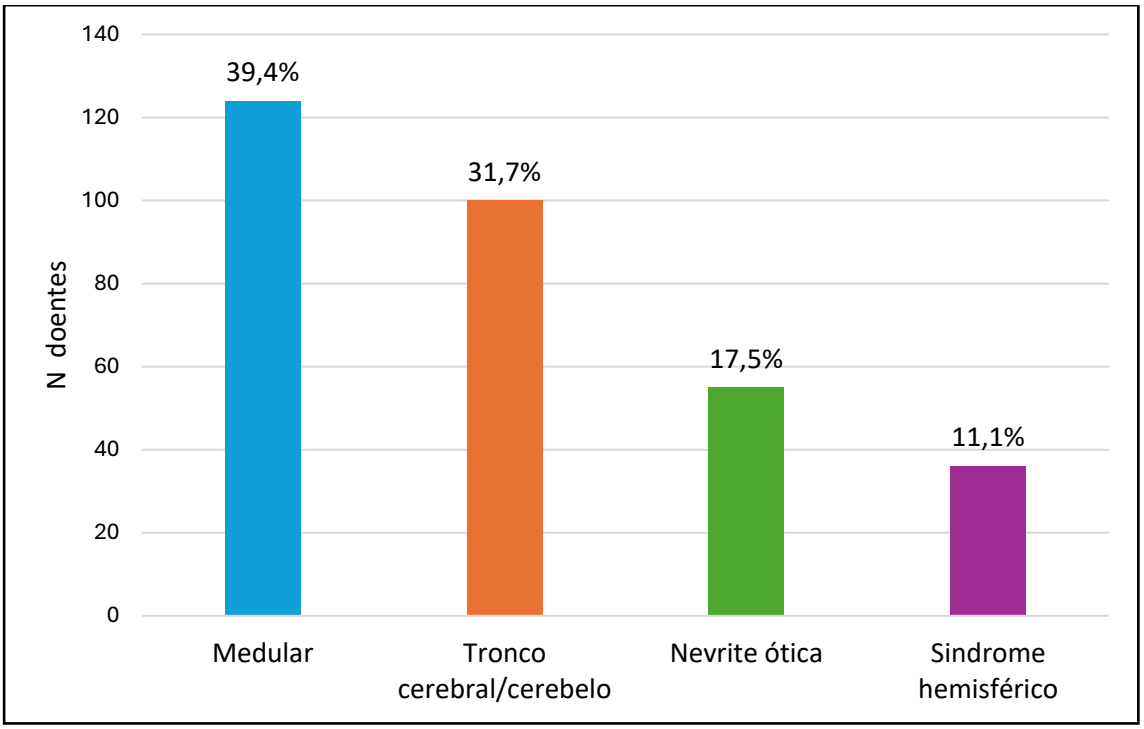
N, Número absoluto.

Figura 3. Distribuição dos participantes de acordo com o tempo de doença.



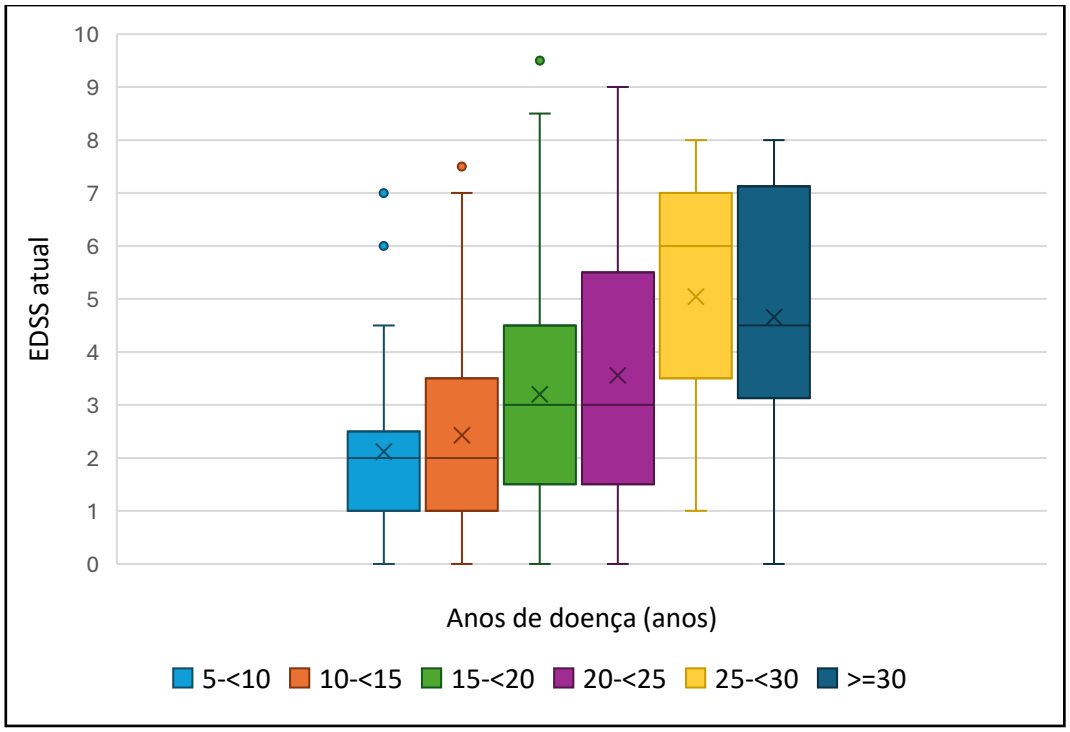
PP, Forma primariamente progressiva; RR, Forma recorrente-remitente; SP, Forma secundariamente progressiva.

Figura 4. Distribuição dos participantes por fenótipo clínico.



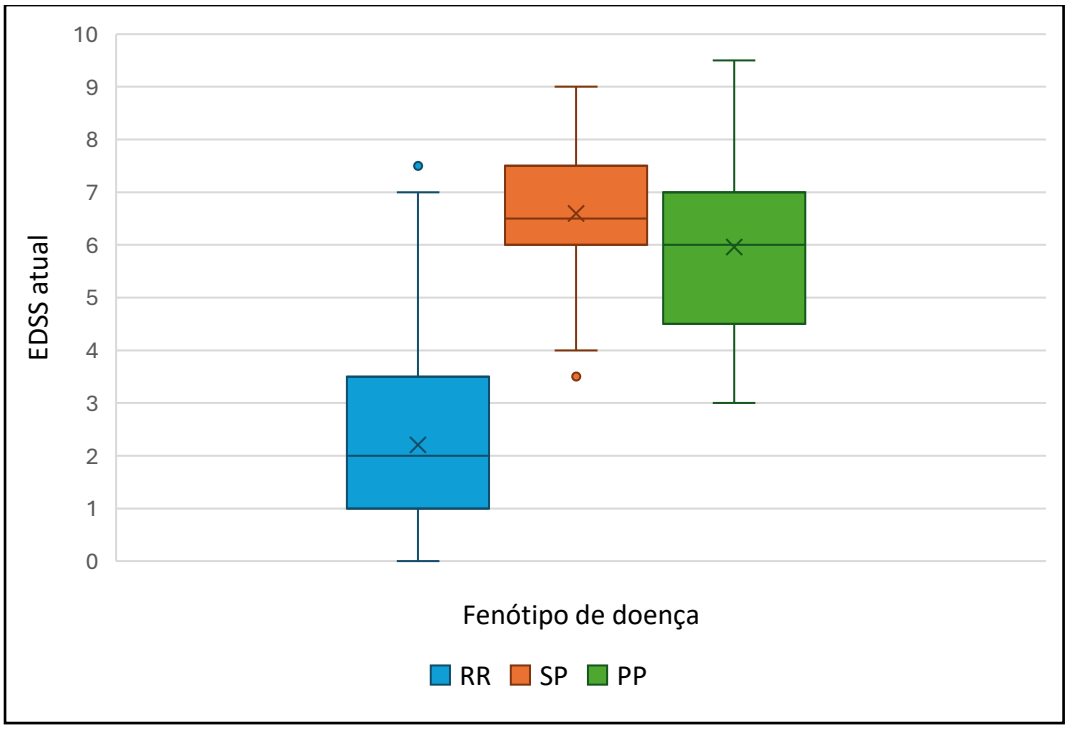
N, Número absoluto.

Figura 5. Distribuição dos participantes por tipo de surto inicial.



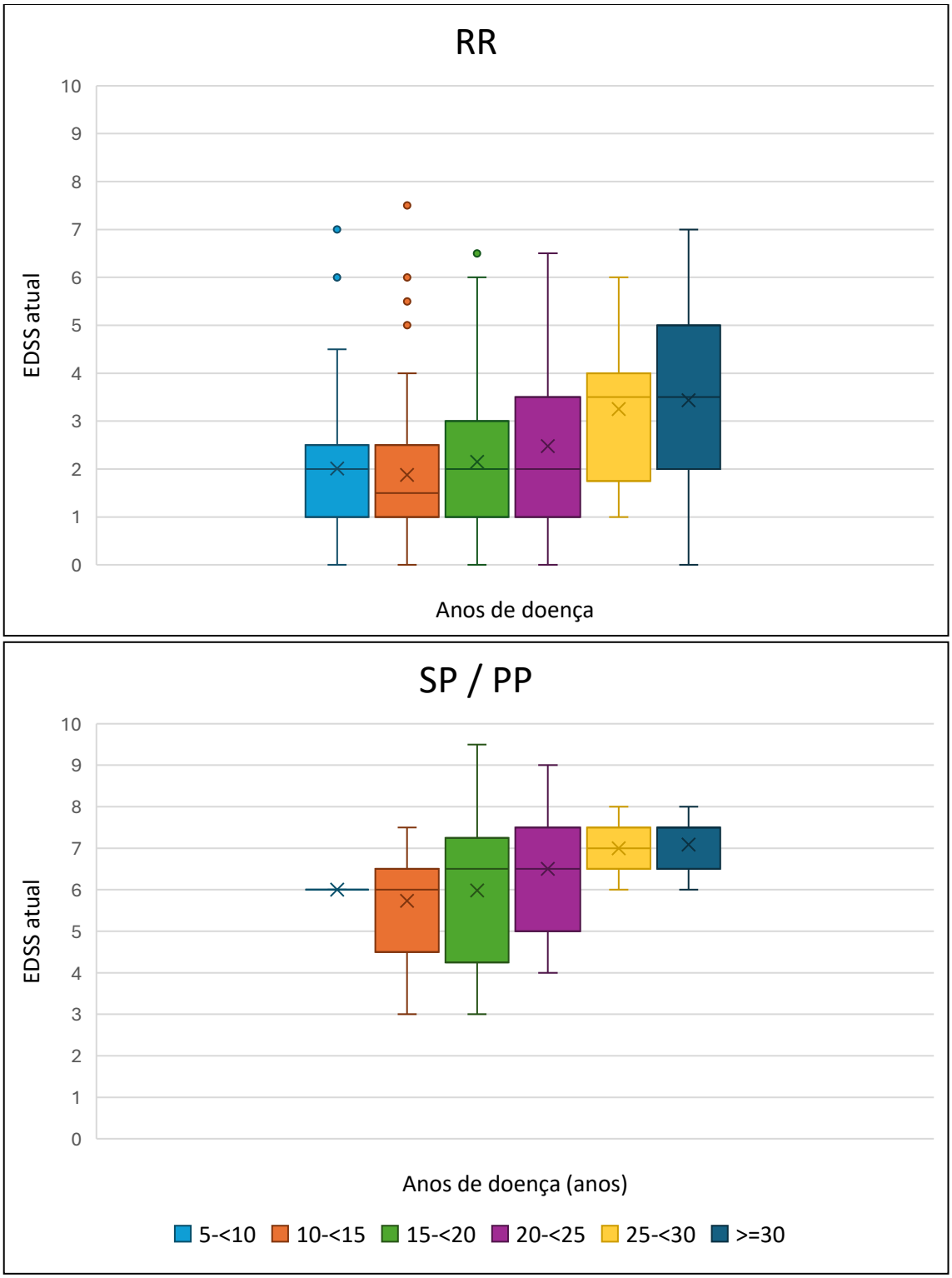
EDSS, *Expanded Disability Status Scale*.

Figura 6. Associação entre o EDSS e o tempo de doença.



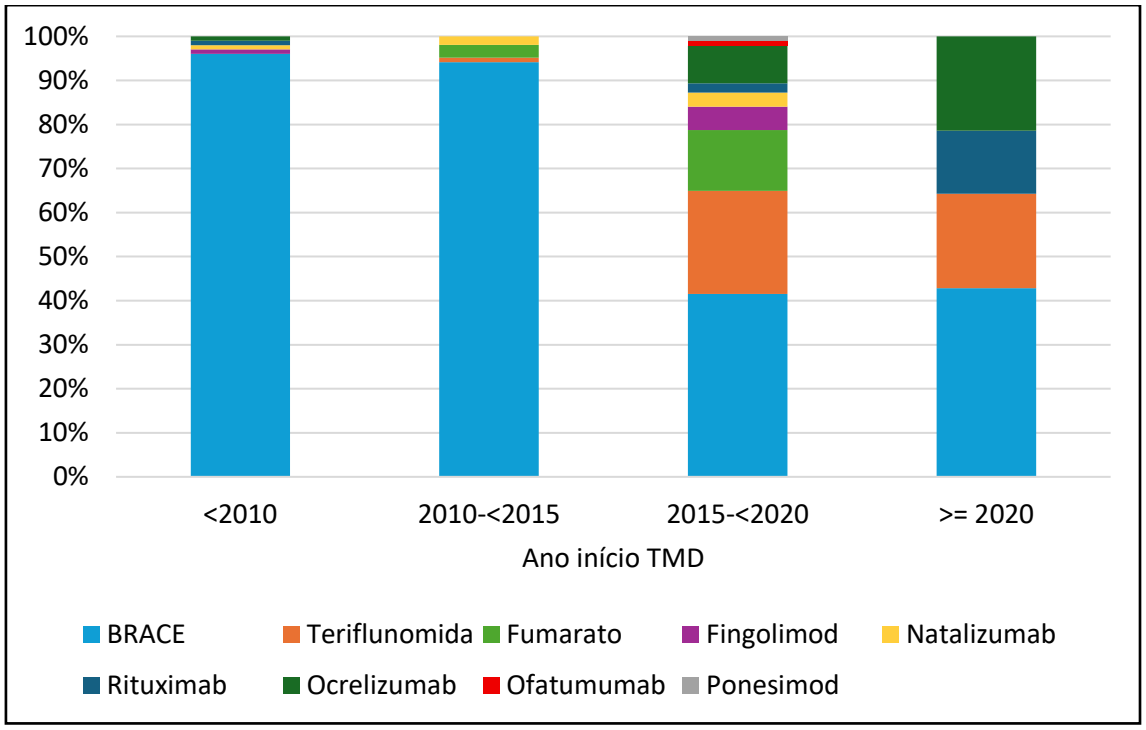
EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; PP, Forma primariamente progressiva; RR, Forma recorrente-remitente; SP, Forma secundariamente progressiva.

Figura 7. Comparação do EDSS atual entre os diferentes fenótipos da doença.



EDSS, *Expanded Disability Status Scale;* PP, Forma primariamente progressiva; RR, Forma recorrente-remitente; SP, Forma secundariamente progressiva.

Figura 8. Correlação entre o EDSS atual e os anos de doença nos diferentes fenótipos de doença.



BRACE, Formulações de β-interferão e acetato de glatirâmero; TMD, Terapêutica modificadora de doença.

Figura 9. Evolução das Terapêuticas modificadoras de doença usadas como primeira opção ao longo dos anos.

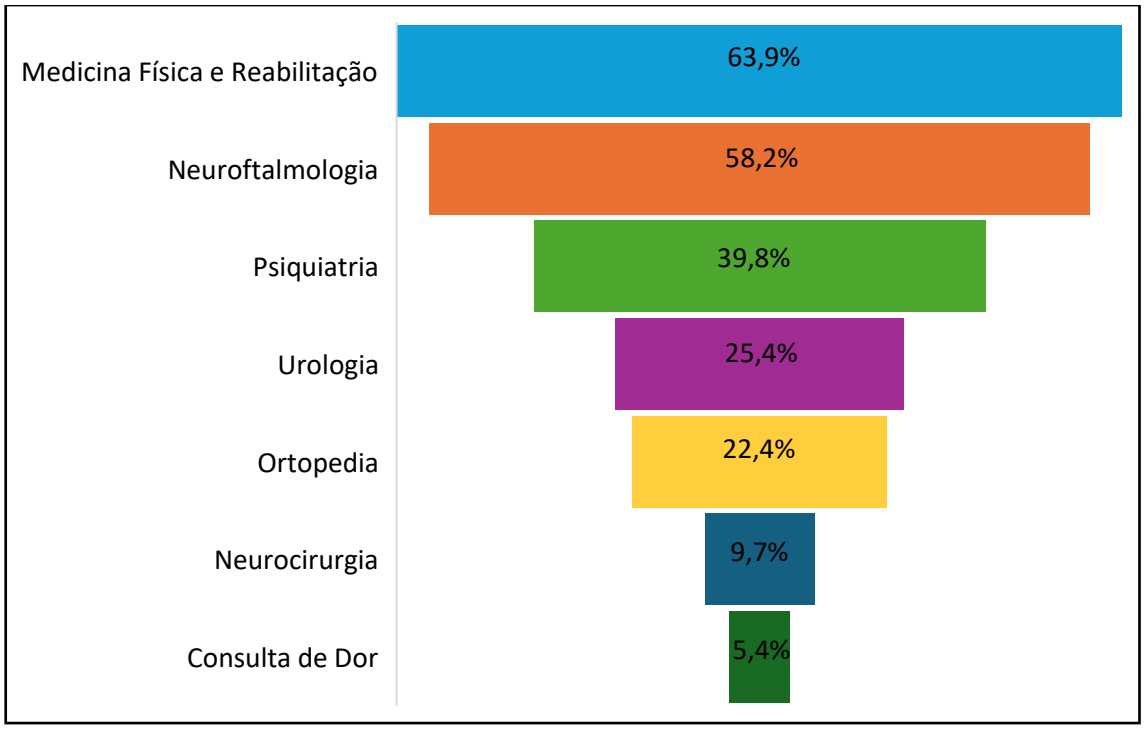
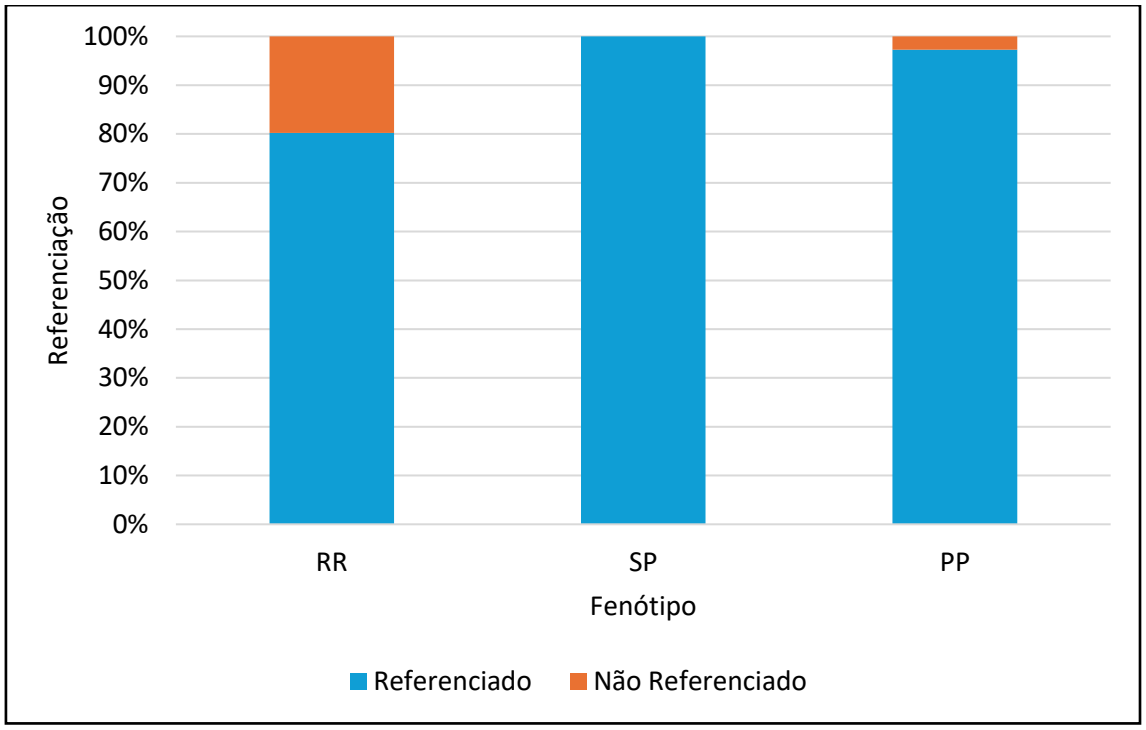
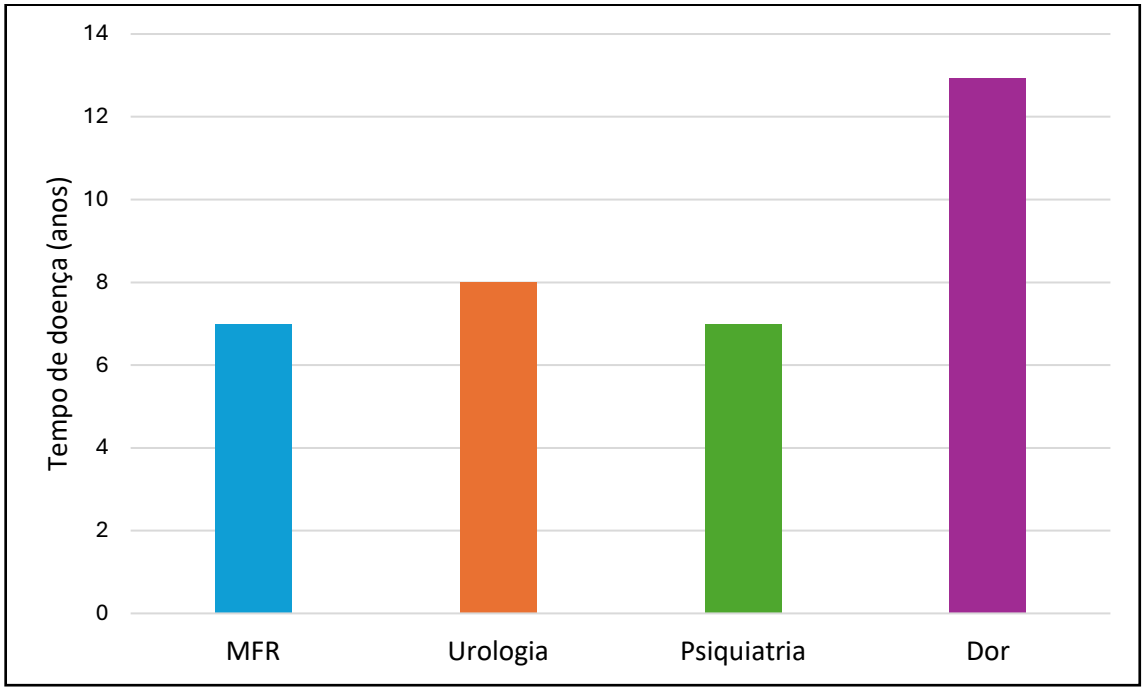


Figura 10. Referenciação para outras especialidades.



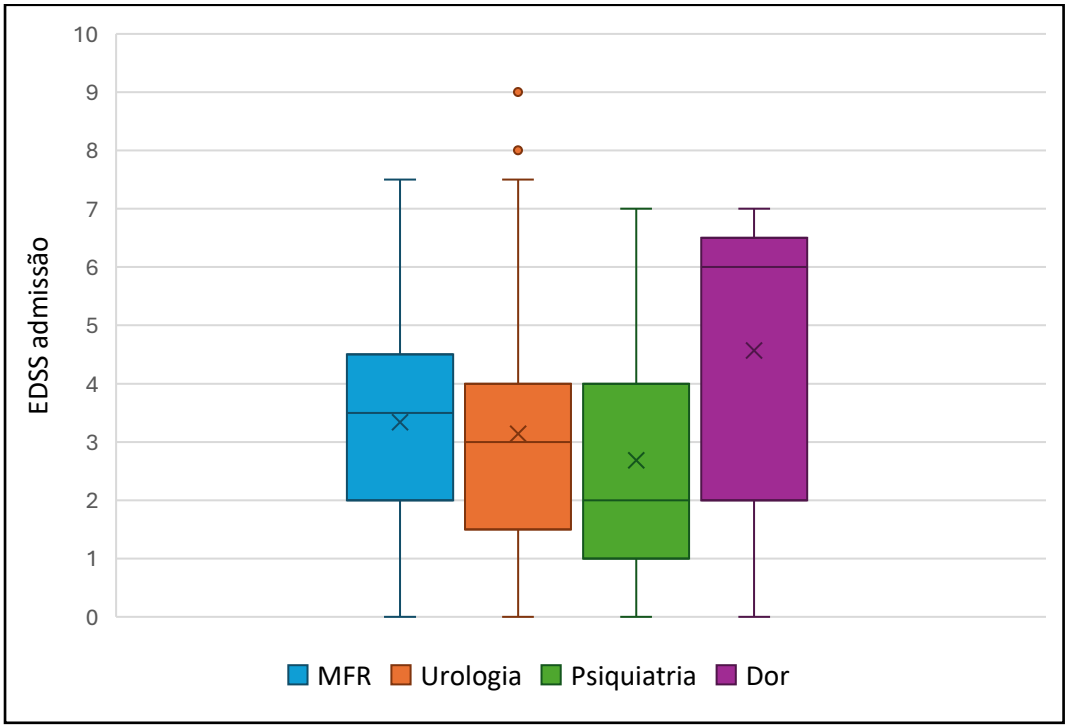
PP, Forma primariamente progressiva; RR, Forma recorrente-remitente; SP, Forma secundariamente progressiva.

Figura 11. Referenciação para outras especialidades com base no fenótipo clínico.



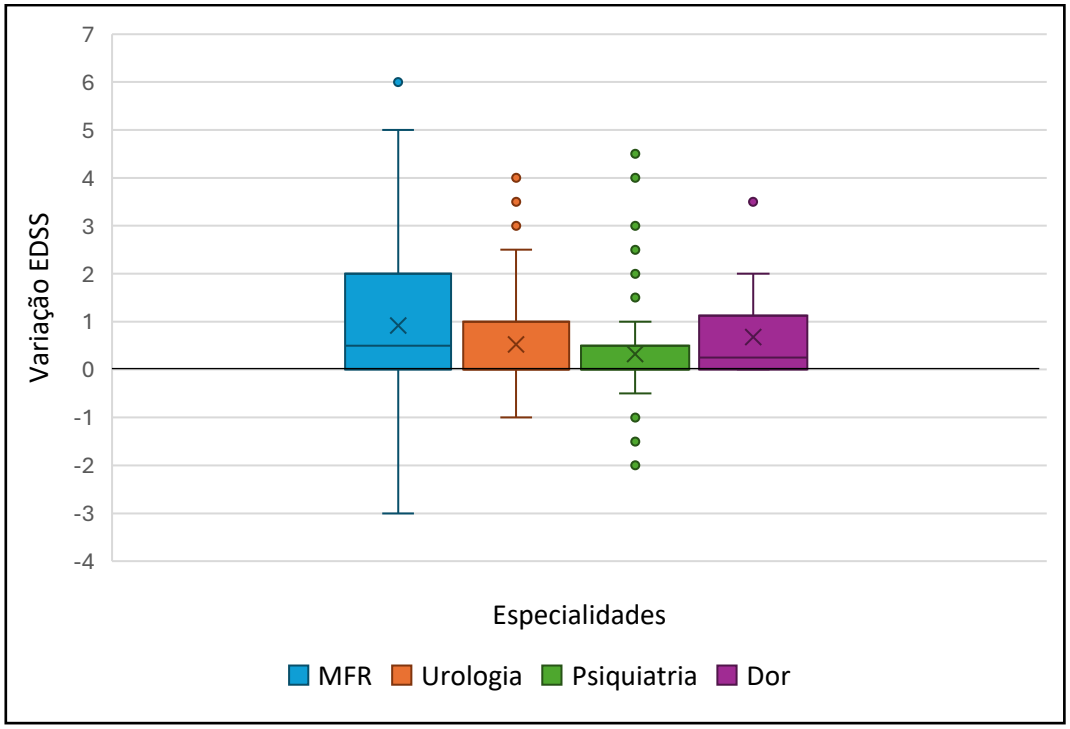
MFR, Medicina Física e Reabilitação.

Figura 12. Anos de doença até referenciação para as diferentes especialidades.



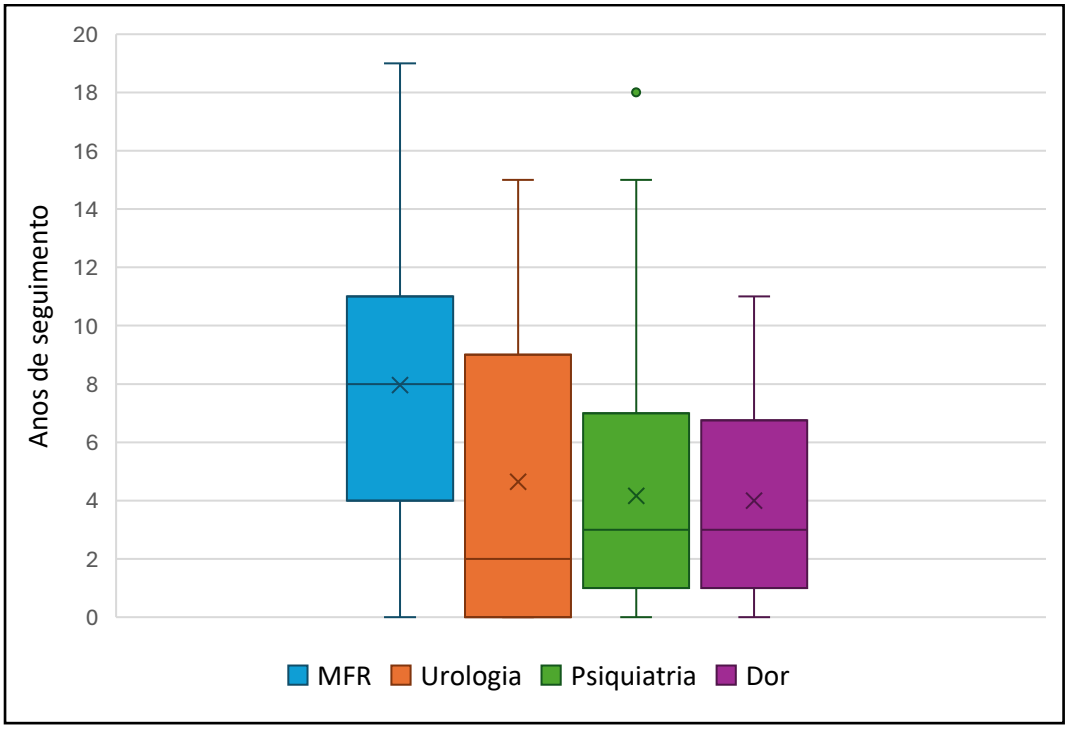
EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; MFR, Medicina Física e Reabilitação.

Figura 13. EDSS à data da referenciação para as diferentes especialidades.



EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; MFR, Medicina Física e Reabilitação

Figura 14. Variação do EDSS durante o seguimento nas diferentes especialidades de referenciação.



MFR, Medicina Física e Reabilitação.

Figura 15. Anos de seguimento nas diferentes especialidades.

Apêndice 2- Tabelas

Tabela I. Distribuição das comorbilidades.

Comorbilidades	**Frequência absoluta** ***(N=351)***	**Frequência relativa (%)**
Psiquiátricas	238	67,8
Cardiovasculares	190	54,1
Autoimune	48	13,7
Imunoalergológica	45	29,9
Neoplásica	35	10,0

Tabela II. Perturbações psiquiátricas.

Perturbação psiquiátrica	Frequência absoluta *(N=238)*	Frequência relativa (%)
Depressão	179	75,2
Perturbação de ansiedade	107	45,0
Insónia	13	5,5
Perturbação do comportamento alimentar	4	1,7
Perturbação da personalidade	3	1,3
Perturbação obsessivo-compulsiva	3	1,3
Dor psicossomática	1	0,4

Tabela III. Variação da idade consoante a patologia e fatores de risco cardiovasculares.

Patologias e FR cardiovasculares	Média idade (anos)	IC de 95%	Desvio padrão
Doença cerebrovascular	62,17	[57,23 – 67,11]	4,71
Doença cardíaca	59,12	[53,93 – 64,3]	12,85
Diabetes *mellitus*	59,05	[54,18 – 63,91]	10,97
Dislipidemia	58,97	[56,48 – 61,47]	11,07
Hipertensão arterial	58,65	[56,48 – 60,82]	9,56
Tabagismo	53,73	[51,38 – 56,09]	12,18
Obesidade	53,33	[49,61 – 57,06]	10,5

FR, Fatores de risco; IC, Intervalo de confiança.

Tabela IV. Distribuição das comorbilidades autoimunes.

Doença Autoimune	**Frequência Absoluta *(N=48)***	**Frequência Relativa (%)**
Tiroidite autoimune	9	15,8
Psoríase	8	14,0
Alterações inespecíficas (Fenómeno de *Raynaud*, artrite, uveítes repetição)	8	14,0
Hepatite autoimune	5	8,8
Doença inflamatória intestinal	4	7,0
Gastrite autoimune	4	7,0
Doença de Graves	3	5,3
Vitiligo	3	5,3
Diabetes *mellitus* tipo 1	2	3,5
Espondilite anquilosante	2	3,5
Anemia hemolítica autoimune	1	1,8
Alopecia *Universalis*	1	1,8
Artrite Reumatóide	1	1,8
Artrite seronegativa	1	1,8
Granulomatose *Churg-Strauss*	1	1,8
Granulomatose *Wegener*	1	1,8
Lúpus eritematoso sistémico	1	1,8
Síndrome anticorpo antifosfolipídico	1	1,8
***Sjogren* primário**	1	1,8

Tabela V. Tipos de neoplasias diagnosticadas.

Tipo de neoplasia	Frequência absoluta *(N=35)*	Frequência relativa (%)
Sistema nervoso	11	28,6
Mama	6	17,1
Ginecológica	5	14,3
Hematológica	4	11,4
Gastrointestinal	3	8,6
Pele	3	8,6
Pulmão	3	8,6
Urológica	3	8,6
Endócrina	2	5,7

Tabela VI. Terapêuticas modificadoras de doença em curso durante a última consulta.

TMD atual	Frequência absoluta *(N=280)*	Frequência relativa (%)
Fármacos orais de baixa eficácia (teriflunomida, dimetil fumarato)	84	29,6
Anti-CD20	72	25,7
BRACE	55	19,6
Moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato	30	10,7
Cladribina	23	8,2
Natalizumab	15	5,4
Alemtuzumab	1	0,4

BRACE, Formulações de β-Interferão e acetato de glatirâmero; TMD, Terapêutica modificadora de doença.

Tabela VII. Motivo de não instituição de terapêutica modificadora de doença.

Motivo	Frequência absoluta (*N=39*)	Frequência relativa (%)
PP sem atividade	10	25,6
RR benigna	10	25,6
PP avançada	8	20,5
Perda de seguimento	5	12,8
Outro	3	7,7
Opção do doente	2	5,1
SP avançada	1	2,6

PP, Forma primariamente progressiva; RR, Forma recorrente-remitente; SP, Forma secundariamente progressiva.

Tabela VIII. Tratamentos realizados em contexto de Medicina Física e Reabilitação.

Outros tratamentos	Frequência absoluta *(N=191)*	Frequência relativa (%)
Tratamento farmacológico oral	156	81,7
Fisioterapia	152	79,6
Tratamento da disfagia	40	20,9
Toxina botulínica	32	16,7
Eletroterapia / ENT	29	15,2
Algaliações intermitentes	16	8,4
Tratamento farmacológicos invasivos (baclofeno intratecal, bloqueios com lidocaína)	8	4,2

ENT, Eletroestimulação do nervo tibial posterior.

Tabela IX. Tratamentos farmacológicos orais usados em contexto de Medicina Física e Reabilitação.

Tratamento		**Frequência absoluta (*N=156*)**	**Frequência relativa (%)**
Bexiga neurogénica	**Antimuscarínicos e mirabegrom**	79	50,6
	α-bloqueantes e inibidores da 5α-redutase	48	30,8
Espasticidade	**Baclofeno / Tizanidina**	71	45,5
	Canabinóides	5	3,2
Intestino neurogénico		43	27,6
Outros fármacos (AINEs, relaxantes musculares, analgesia)		39	25
Dor neuropática		35	22,4

AINEs, Anti-inflamatórios não esteroides.

Tabela X. Psicofármacos em contexto da consulta Psicologia / Psiquiatria.

Psicofármacos	**Frequência absoluta** ***(N=110)***	**Frequência relativa (%)**
Antidepressivos	108	97,3
Ansiolíticos	77	69,4
Antipsicóticos	20	18,0
Outros hipnóticos	4	3,6

Tabela XI. Psicofármacos utilizados pelos participantes sem referenciação para Psicologia / Psiquiatria.

Psicofármacos	**Frequência absoluta *(N=120)***	**Frequência relativa (%)**
Antidepressivos	102	85
Ansiolíticos	63	52,5
Outros hipnóticos	10	8,3
Antipsicóticos	2	1,7

Tabela XII. Procedimentos realizados para analgesia em contexto de Consulta da dor.

Procedimento	**Frequência absoluta** ***(N=5)***	**Frequência relativa (%)**
Acupuntura	3	60
Infiltração com glucocorticoides	3	60
Estimulação nervo tibial	2	40
Bloqueio nervoso com lidocaína	1	20
Desnervação por radiofrequência	1	20

Tabela XIII. Imunomoduladores usados no tratamento de doença autoimune comórbida.

Imunomodulador / Imunossupressor	Frequência absoluta *(N=15)*	Frequência relativa (%)
Azatioprina	3	20
Baricitinib	2	13,3
Messalazina	2	13,3
Metotrexato	2	13,3
Benralizumab	1	6,7
Etanercept	1	6,7
Golimumab	1	6,7
Guselkumab	1	6,7
Hidroxicloroquina	1	6,7
Infliximab	1	6,7
Salazopirina	1	6,7
Upadacitinib	1	6,7
Ustekinumab	1	6,7

Tabela XIV. Associações entre terapêuticas modificadoras de doença e tratamentos dirigidos a doenças autoimunes comórbidas.

TMD usado na EM	Tratamento de DAI concomitante
Acetato de glatirâmero	Metotrexato Hidroxicloroquina
β-interferão	Azatioprina
Siponimod	Messalazina
Teriflunomida	Messalazina

DAI, Doença autoimune; EM, Esclerose Múltipla.

Tabela XV. Causas de morte e respetivas frequências (absoluta e relativa).

Causa de morte	Frequência absoluta *(N=11)*	Frequência relativa (%)
Pneumonia por aspiração	3	27,27
Cancro pulmão	2	18,18
Urossépsis	2	18,18
Colite infeciosa	1	9,09
PAC	1	9,09
TEP	1	9,09
Não especificada	1	9,09

PAC, Pneumonia adquirida na comunidade; TEP, Tromboembolismo pulmonar.

Bibliografia

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. European journal of neurology 2019;26(1):27-40.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology 2018;17(2):162-173.
3. Machado A, Valente F, Reis M, et al. Esclerose múltipla: implicações sócio-económicas. Acta Médica Portuguesa 2010;23(4):631-40.
4. Branco M, Alves I, Martins da Silva A, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study. BMC neurology 2020;20:1-7.
5. Figueiredo J, Silva Â, Cerqueira JJ, Fonseca J, Pereira PA. MS prevalence and patients' characteristics in the district of Braga, Portugal. Neurology Research International 2015;2015(1):895163.
6. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. Jama 2021;325(8):765-779.
7. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. Brain 2018;141(4):1075-1084.
8. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain 2022;145(9):3147-3161.
9. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014;83(3):278-286.
10. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. American family physician 2014;90(9):644-652.
11. Hosseiny M, Newsome S, Yousem D. Radiologically isolated syndrome: a review for neuroradiologists. American Journal of Neuroradiology 2020;41(9):1542-1549.
12. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. The Lancet Neurology 2012;11(2):157-169.
13. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004;10(5):589-95. (In eng). DOI: 10.1191/1352458504ms1085oa.
14. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Therapeutic advances in neurological disorders 2011;4(2):123-134.
15. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. Drugs 2003;63(2):153-66. (In eng). DOI: 10.2165/00003495-200363020-00003.
16. Tremlett H, Munger KL, Makhani N. The Multiple Sclerosis Prodrome: Evidence to Action. Front Neurol 2021;12:761408. (In eng). DOI: 10.3389/fneur.2021.761408.
17. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC neurology 2014;14:1-10.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33(11):1444-1444.
19. Agency EM. Home page. (https://www.ema.europa.eu/).
20. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? Front Immunol 2021;12:661882. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2021.661882.
21. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The multiple sclerosis care unit. Multiple sclerosis journal 2019;25(5):627-636.

22. Cardenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalence and impact of comorbidities in patients with multiple sclerosis. Revista de Neurologia 2020;71(4):151-158.
23. Papeix C, Gambotti L, Assouad R, et al. Evaluation of an integrated multidisciplinary approach in multiple sclerosis care: A prospective, randomized, controlled study. Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical 2015;1:2055217315608864.
24. Younger DS. Chapter 6 - Multiple sclerosis: Motor dysfunction. In: Younger DS, ed. Handbook of Clinical Neurology: Elsevier; 2023:119-147.
25. Gallien P, Gich J, Sánchez-Dalmau BF, Feneberg W. Multidisciplinary management of multiple sclerosis symptoms. European Neurology 2014;72(Suppl. 1):20-25.
26. Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. Mult Scler 2017;23(2_suppl):143-154. (In eng). DOI: 10.1177/1352458517708667.
27. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Annals of Neurology 1994;36(S1):S6-S11. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.410360704.
28. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. Front Immunol 2023;14:1197195. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2023.1197195.
29. Nesbitt C, Van Der Walt A, Butzkueven H, Devitt B, Jokubaitis VG. Multiple sclerosis and cancer: Navigating a dual diagnosis. Multiple Sclerosis Journal 2024;30(14):1714-1736. DOI: 10.1177/13524585241274523.
30. Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. Autoimmunity Reviews 2023;22(5):103312. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103312.
31. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2017;88(8):697-708.
32. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz L. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology 2003;61(11):1524-1527.
33. Sá MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 2008;110(9):868-877. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.10.001.
34. Fitzgerald P, Herlihy D, Sweeney B, Cassidy E. Neurology referrals to a liaison psychiatry service. 2008.
35. Faber W, Stillebroer AB. Addressing bladder and bowel challenges in dutch multiple sclerosis patients: Symptom prevalence and patient referral pathways. PLOS ONE 2024;19(10):e0310691. DOI: 10.1371/journal.pone.0310691.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR