

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

**FATORES ASSOCIADOS À PRÁTICA DA AUTOADMINISTRAÇÃO DE
IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

ALEX BERNARDO DA SILVA

RECIFE

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

**FATORES ASSOCIADOS À PRÁTICA DA AUTOADMINISTRAÇÃO DE
IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

ALEX BERNARDO DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior.

RECIFE

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586f Silva, Alex Bernardo da.
Fatores associados à prática da autoadministração de
imunomoduladores em pacientes de esclerose múltipla / Alex Bernardo
da Silva. – 2016.
72 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Luiz Ataíde Júnior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Esclerose múltipla. 2. Autoadministração. 3. Cooperação do
paciente. 4. Adesão à medicação. I. Ataíde Júnior, Luiz (Orientador). II.
Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2016-201)

ALEX BERNARDO DA SILVA

**FATORES ASSOCIADOS À PRÁTICA DA AUTOADMINISTRAÇÃO DE
IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Aprovado em: 30/05/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Daniela Araújo de Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Josian Silva de Medeiros
Universidade Católica de Pernambuco-UNICAP

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima
Universidade Federal de Pernambuco
Presidente da Banca

Dedico aos meus pais, Reginaldo Bernardo da Silva e Davani Maria da Silva, pelo exemplo de vida e pela oportunidade de poder lutar por meus objetivos.

A minha esposa Simony Francisca de Araújo, por estar ao meu lado neste e em outros desafios.

Aos pacientes de Esclerose Múltipla, pela luta diária por uma melhor qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Luiz Ataíde Junior, pela confiança e orientação a esta pesquisa.

A Dr(a) Maria Lucia Brito, pelas contribuições.

A enfermeira Roberta Paz, pela colaboração.

A amiga e colega Renata Perazzo, pelo apoio e incentivo para conclusão deste mestrado.

A todos professores e colegas do mestrado, pela convivência e aprendizagem ao longo desta jornada.

“É graça divina começar bem. Graça maior
persistir na caminhada certa. Mas graça das
graças é não desistir nunca.”

Dom Hélder Câmara

RESUMO

Um aspecto crucial na gestão do cuidado para pacientes com Esclerose Múltipla está na identificação, manutenção e inclusão dos pacientes quanto a aderência ao tratamento. **Objetivo:** O objetivo desta dissertação foi investigar quais fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa influenciam na adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de EM e se tal prática resulta em maior adesão ao tratamento. **Métodos:** trata-se de estudo prospectivo, descritivo e exploratório com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por 82 pacientes de EM atendidos em um Centro de Referência do Estado de Pernambuco. Os dados foram coletados através de entrevistas realizadas nos meses de março e abril de 2016. Os dados foram armazenados e analisados no SPSS -21. Para a análise de associação foram utilizados testes estatísticos que considerou significância estatística quando o valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Apresentaram significância estatística positiva para adoção da prática da autoadministração foram: menor idade ($p=0,021$), maior escolaridade ($p=0,006$), permanência na atividades acadêmicas e/ou profissionais ($0,001$), realizavam todas as doses prescritas do medicamento ($p=0,001$). Quanto a adesão ao tratamento as variáveis que apresentaram significância estatística positiva foram: permanência na atividades acadêmicas e/ou profissionais ($p=0,001$), menor impacto da doença na qualidade de vida ($p=0,042$). Os paciente aderentes ao tratamento mudaram menos de imunomodulador ($p=0,001$). **Conclusão:** idade, escolaridade e ocupação podem torna-se barreiras para adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de Esclerose Múltipla. A prática da autoadministração melhora a aderência ao tratamento, resultado em menor taxa de migração do imunomodulador e menor índice de falha terapêutica.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Autoadministração. Cooperação do Paciente. Adesão à medicação.

ABSTRACT

A crucial aspect of care management for patients with Multiple Sclerosis is the identification, maintenance and inclusion of patients and adherence to treatment.

Objective: The aim of this work was to investigate which sociodemographic, clinical factors and related to drug therapy influence the adoption of the practice of self-administration of immunomodulators in MS patients and the practice results in better treatment adherence. **Methods:** It is a prospective, descriptive study with a quantitative approach. The sample consisted of 82 patients with MS treated at a State of Pernambuco Reference Center. Data were collected through interviews conducted in March and April 2016. Data were stored and analyzed using the SPSS -21. For association analysis statistical tests were used which considered statistically significant when the p value <0.05 . **Results:** Showed positive statistical significance for adoption of the practice of self-administration were younger age ($p = 0.021$), higher education ($p = 0.006$) remained in academic activities and / or professionals (0.001), performed all prescribed doses of the drug ($p = 0.001$). The adherence to treatment variables that showed positive statistical significance were remained in academic and / or professional activities ($p = 0.001$), lower impact of disease on quality of life ($p = 0.042$). The adherent to treatment immunomodulator changed less ($p = 0.001$). **Conclusion:** age, education and occupation can become barriers to adoption of the practice of self-administration of immunomodulators in multiple sclerosis patients. The practice of self management improves adherence to treatment, results in lower immunomodulator migration rate and lower treatment failure rate.

Keywords: Multiple Sclerosis. Self-administration. Patient Adherence. Medication Adherence.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Características sociodemográficas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	39
Tabela 2. Características clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	40
Tabela 3. Características relacionadas a terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	41
Tabela 4. Análise da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e as características sociodemográficas e clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	42
Tabela 5. Análise da associação da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e a terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	43
Tabela 6. Análise da associação de adesão ao tratamento e das características sociodemográficas e clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	44
Tabela 7. Análise da associação de adesão ao tratamento e terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.....	45

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1. Formas Clínicas da Esclerose Múltipla.....20

Figura 2. Representação visual da escala de EDSS.....27

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados para o diagnóstico de Esclerose Múltipla.....22

ARTIGO DE REVISÃO

Quadro 1. Caracterização dos estudos que reportam ao uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla.....70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIS – Síndrome Clínica Isolada

CNPase - Fosfodiesterase dos Nucleótidos Cíclicos

CRAPPDD/HR - Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doenças Desmielinizantes/Hospital da Restauração

EDSS - Expanded Disability Status Scale

FDA - Food and Drug Administration

MAG - Glicoproteína Associada com a Mielina

MMP – Metaloproteinases

MOBP - Proteína Básica Oligodendrocítica Associada à Mielina

MOG - Glicoproteína de Oligodendrócitos da Mielina

OSP - Glicoproteína específica Oligodendrocitária

PBM - Proteína Básica da Mielina

PLP - Proteína Lipoproteica

PP – Primariamente Progressiva

PS – Progressiva com Surto

RNM – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SR – Surto-Remissão

SP – Secundariamente Progressiva

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	13
2 INTRODUÇÃO	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Epidemiologia da EM	16
3.2 Fisiopatologia da EM	17
3.3 Formas de evolução clínica da EM	18
3.4 Diagnóstico da EM	21
3.5 Quadro Clínico da EM	23
3.6 Repercussões neuropsicológica e qualidade de vida na Esclerose Múltipla	25
3.7 Avaliação do impacto dos danos neurológicos nas atividades da vida diária	26
3.8 Tratamento da EM	28
3.9 Autocuidado e adesão ao tratamento nos pacientes de EM	31
4 HIPÓTESE	34
5 OBJETIVOS	34
6 MATERIAS E METÓDOS	35
7 ASPECTOS ÉTICOS	38
8 RISCOS E BENEFÍCIOS	38
9 RESULTADOS	39
10 DISCUSSÃO	46
11 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
APÊNDICE	
Apêndice A - Formulário de copilação de Dados	57
Apêndice B - TCLE	59
ANEXO	
Anexo A. Functional Systems e Expanded Disability Status Scale (EDSS)	60
Anexo B. Parecer consubstanciado Do CEP	61
ARTIGO DE REVISÃO: Uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla: Revisão de literatura	63

APRESENTAÇÃO

Essa dissertação foi confeccionada de acordo com a “Norma de dissertação/tese” do programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Aqui estão os resultados decorrentes da elaboração da dissertação intitulada “Fatores associados à prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de Esclerose Múltipla” apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de mestre. Os principais objetivos foram responder aos seguintes questionamentos: Quais fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa podem influenciar na adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de Esclerose Múltipla? E se tal prática resulta em maior adesão ao tratamento?

Durante a revisão de literatura surgiram novos questionamentos, oriundos das dificuldades encontradas para a confirmação do diagnóstico definitivo de Esclerose Múltipla. Dentre eles, o uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla. Para responder esse questionamento foi elaborado o artigo de revisão de literatura intitulado “Uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla: revisão de literatura”, segundo normas da revista Neurociências, na qual foi submetido para eventual publicação.

2 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e progressiva de natureza neurológica que acomete adultos jovens entre a segunda e quarta décadas de vida (CERQUEIRA; NARDI, 2011). A EM causa grande impacto na vida do sujeito, que passa a depender de muitos cuidados e apresentar quadro de depressão, déficit cognitivo, algias e fadiga, gerando grandes repercussões mentais, físicas, pessoais e sociais, revelando-se um caso para amplas intervenções (NOGUEIRA et al., 2012).

Na década de 1990, surgiram os imunomoduladores, também conhecidos como Terapia Modificadora da Doença. Inicialmente, estes medicamentos tinham como objetivo diminuir a frequência e intensidade dos surtos nas formas surto-remissão da doença. Com o advento da ressonância magnética, foi possível a detecção de lesões não sintomáticas, Síndrome Clínica Isolada (CIS). Este novo conceito nosológico permitiu que novos ensaios clínicos demonstrassem a eficácia e segurança dos imunomoduladores para retardar a evolução de CIS para EM clinicamente definida (MACHADO, 2012).

Um aspecto crucial na gestão do cuidado para pacientes com EM está na identificação, manutenção e inclusão dos pacientes quanto a aderência ao tratamento. As terapias para o tratamento são primeiramente preventivas, com eficácia modesta, e podem possivelmente causar efeitos secundários significativos. Contudo, esforçar-se para manter a aderência ao tratamento prescrito permanece como objetivo alvo e é a mais certa maneira de colher todos os benefícios associados com a terapia (SAUNDERS et al., 2010).

A incorporação de novos métodos terapêuticos e tecnologias possibilitaram que muitos tratamentos, antes disponibilizados somente em hospitais, hoje sejam administrados em regime domiciliar (PAIVA; ROCHA; CARDOSO, 2011). A prática da autoadministração dos imunomoduladores, onde o próprio paciente administra suas medicações, é adotada por grande parte dos pacientes. Compreender os fatores associados a prática da autoadministração pode ser potencialmente útil para envolver o paciente em seu plano de cuidados e consequentemente elevar o nível de aderência ao tratamento.

Dentro desta temática, faz-se necessário a realização de estudos regionais, já que o Brasil é um país de dimensões continentais e de diferentes realidades socioeconômicas entre os diversos grupos populacionais distribuídos em seu território. No tocante a região nordeste, o atraso histórico no seu desenvolvimento socioeconômico em relação a outras regiões do país nos leva a acreditar que os resultados obtidos em pesquisas semelhantes, realizada em regiões mais desenvolvidas, podem não ser representativas para a nossa região.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia da Esclerose Múltipla

A EM está presente em todas as regiões do mundo, a sua prevalência varia muito de acordo com a região, sendo mais alta na América do Norte e Europa (140 e 108 por 100.000 habitantes, respectivamente) e menor na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental, na proporção de 2.1 e 2.2 por 100.000, respectivamente. Em 2013, a estimativa mundial igualava-se a aproximadamente 2,3 milhões de casos de EM (WHO, 2013).

Acredita-se que a prevalência variava de acordo com a latitude. Por exemplo, na América do Sul, a prevalência para EM na Argentina - considerado um país de risco médio - é estimada de ser 18 por 100.000 habitantes, o que é seis vezes mais alta do que a prevalência de 3.2 por 100.000 registrada no Equador, um país baixo risco (EVANS et al, 2013).

No Brasil, estima-se uma taxa de prevalência de 5-30 casos / 100.000. Significa afirmar que Brasil é um país de baixa a média prevalência (MELCON et al., 2013; FRAGOSO; BROOKS, 2012). A taxa de prevalência é de 18, 1:100.000 habitantes, em Belo Horizonte (MG) prevalência semelhante à encontrada em São Paulo e Botucatu, duas outras cidades da região sudeste do Brasil. (LANA PEIXOTO, 2012). A cidade de Santa Maria, cidade do estado do Rio Grande do Sul, no sul do Brasil, apresentou uma taxa de prevalência de 27,2 casos por 100.000 habitantes, a maior do Brasil (FINKELSZTEJN, 2014).

Na região Nordeste (área mais próxima da linha do Equador) a prevalência é de 10 casos por 100.000 habitantes. Em estudo de prevalência realizado em Pernambuco em 2004, tendo como base de dados os pacientes atendidos no Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Restauração de Pernambuco, com diagnóstico de EM, e o total da população do Estado de Pernambuco, fornecido pelo censo demográfico de 2000. A prevalência alcançada pela doença foi de 1,36/100.000 habitantes (FERREIRA, 2004).

Segundo dados do Atlas da EM 2013, elaborado pela Federação Internacional de Esclerose Múltipla, os pacientes têm em média 30 anos quando

recebem o diagnóstico da doença, são da raça branca e do sexo feminino (WHO, 2013). No que se refere as características socioeconômicas, o Brasil não apresenta homogeneidade na epidemiologia da doença, o exemplo notório é quando nos referimos a raça dos pacientes. Enquanto estados do sudeste há o predomínio da raça branca nos estados do nordeste os indivíduos pardos aparecem no topo dos levantamentos epidemiológicos (FERREIRA, 2004; FRAGOSO; PEREIRA, 2007; LANA PEIXOTO, 2012; TEIXEIRA, 2011).

3.2 Fisiopatologia da Esclerose Múltipla

A EM é uma doença neurológica, imunomediada, de causa desconhecida, decorrente de inflamação e desmielinização da substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC). Com a perda da mielina, a neurotransmissão fica prejudicada, alterando a condução dos impulsos nervosos, do que resultam sintomas e sinais neurológicos variados e múltiplos, frequentemente incapacitantes (HEMMER et al, 2002).

Trata-se de uma condição complexa e heterogênea devido ao envolvimento de diversos processos fisiopatológicos que incluem inflamação, desmielinização, lesão axonal e mecanismos de reparo. Tais processos caracterizam a EM como uma doença de evolução progressiva e imprevisível (MACHADO, 2012).

Na fase inicial, as lesões desmielinizantes são o resultado de processo inflamatório centrado, principalmente, nos espaços periventriculares, do tronco cerebral, cerebelo, nervo óptico, medula espinal, entre outros, no qual participam vários componentes do sistema imune inato e adaptativo. As lesões imunes são ativadas e coordenadas, na sua essência, por linfócitos T auxiliares, cujo fenótipo pró-inflamatório (TH1 e TH17); e, inibidas e reguladas por fenótipos anti-inflamatórios (TH2) e T reguladoras (Treg) (HOHLFELD, 2010).

Também participam do processo células apresentadoras de antígenos locais, tais como macrófagos e micróglia que expressam moléculas de MHC classe II e coestimuladoras, linfócitos T citotóxicos, e linfócitos B produtores de anticorpos antimielina, indutores de desmielinização por ativação do complemento (HEMMER et al, 2002).

O dano do axônio como um componente importante e precoce das lesões, sugere a possibilidade de que o comprometimento axonal seja a causa principal da incapacidade irreversível nos pacientes. A frequência de transecção axonal se correlaciona com o grau de compromisso inflamatório, o que indica que este é um fenômeno de início precoce. A remielinização ocorre nas lesões agudas, com camadas finas de mielina - “placas sombreadas”. Pode existir remielinização espontânea após uma resposta inflamatória; remielinização mediada por anticorpos; e remielinização a partir da proliferação, migração e diferenciação de células residentes precursoras de oligodendrócitos (MACHADO, 2012).

Uma hipótese que explicaria a doença é a existência de células T no sistema imune periférico, sobreviventes do controle tímico durante a seleção negativa por depleção clonal, potencialmente autorreativas com receptores específicos para componentes proteicos da mielina central. Estes linfócitos entrariam no SNC e, após expansão clonal local, agrediriam a mielina diretamente ou por meio de ação de outras células, causando os déficits neurológicos próprios da doença (MACHADO, 2012).

As hipóteses etiopatogênicas mais plausíveis são:

- Presença de infecção viral persistente (infecção viral, super antígenos, metabolismo do estresse, bactéria polissacarídeos);
- Processo autoimune com perda de tolerância para os antígenos da mielina central: Glicoproteína Associada com a Mielina (MAG); Glicoproteína de Oligodendrócitos da Mielina (MOG); Proteína Básica da Mielina (PBM) entre outros; e
- Mimetização molecular entre antígenos virais e proteínas da mielina (linfócitos T, macrófagos, micróglias, anticorpos, complementos) (MACHADO, 2012).

3.3 Formas de evolução clínica da Esclerose Múltipla

A EM é marcada pela enorme variabilidade de sua apresentação no que se refere aos sintomas que afetam cada doente e à gravidade dos mesmos, bem como ao próprio padrão evolutivo da doença. Após a abertura do quadro, sua evolução faz-se de modo variado, com surto ou exacerbação, remissão e deterioração gradual ou progressiva das funções neurológicas (SMELTZER, 2011).

Os surtos, também denominados de ataques, exacerbação ou recidiva, é a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica

com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiente e/ou infecção (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese) (BEJARANO et al, 2011). Após o surto, ocorre estabilização do quadro clínico com recuperação completa ou parcial(remissão). Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem o mesmo evento.

Define-se como progressão da EM, o agravamento progressivo dos sinais e sintomas neurológicos que ocorre em período mínimo de 6 meses. Esta análise tem um teor retrospectivo. O aumento da incapacidade, em virtude de vários surtos graves com recuperação incompleta, não deve ser critério diagnóstico para forma progressiva da EM (SCALFARI et al, 2010).

São definidas quatro formas de evolução clínica para a EM (Figura 1):

1. Forma Surto-Remissão(SR). Esta forma é a predominante entre os pacientes, ocorrendo em 70 a 80% dos casos. Caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos. Em 85% dos casos, a forma SP evolui após 10 anos para a forma EM secundariamente progressiva (MACHADO, 2012).

2. Forma Primariamente Progressiva (PP). Ocorre em 10 a 15% de todos os casos da doença. Atinge igualmente ambos os sexos e em uma faixa etária mais tardia. O diagnóstico desta forma é mais difícil, pois não há os critérios clássicos de disseminação temporal, sendo necessária uma progressão de 12 meses para seu estabelecimento. Nesta forma, há a progressão desde o início da doença, com velocidade variável ocorrendo períodos de estabilização e discretas melhoras, embora nunca ocorram surtos bem definidos (MACHADO, 2012).

3. Forma Secundariamente progressiva (SP). Presente em 15 a 20% das formas de EM. Sua caracterização depende de análise retrospectiva, pois a confirmação da progressão mantida após 6 meses é preconizada para sua definição. Inicialmente, o curso apresenta-se como a forma SR com posterior progressão, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações. Há uma progressão contínua dos déficits independentemente da presença de surtos (MACHADO, 2012).

4. Forma Progressiva com Surto (PS). É a mais rara dentre as formas clínicas, acometendo cerca de 5% ou menos dos pacientes. Apresenta início progressivo com presença posterior de surtos bem definidos e evolução progressiva. O período entre os surtos também cursa com contínua progressão (MACHADO, 2012).

Figura 01 - Formas Clínicas da Esclerose Múltipla

Surto-Remissão



Caracterizada por surtos e remissões sucessivas, com recuperação neurológica parcial ou total e ausência de progressão da doença entre os surtos.

Primariamente-Progressiva



Evolui de modo progressivo sem surtos.

Secudariamente-Progressiva



É marcada por surtos com discretas remissões e estabilizações, mas evoluindo para a forma progressiva.

Progressiva com Surtos



Caracterizada por progressão contínua desde o início, com presença de surtos.

Fonte: Adaptado de MACHADO, 2012.

3.4 Diagnóstico da Esclerose Múltipla

O conceito da Síndrome Clínica Isolada (CIS) se aplica ao paciente que apresenta episódio único de lesão do SNC. Tal episódio pode ser o primeiro evento clínico (surto) da EM. O diagnóstico de CIS requer cautela, pois um primeiro evento de desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC) tanto pode representar o primeiro surto de EM como pode ser um evento isolado, como encefalomielite aguda disseminada (TEIXEIRA, 2011).

O diagnóstico da doença está embasado principalmente no quadro clínico associado a exames laboratoriais e de imagem. O exame de líquido cefalorraquidiano, obtido por punção lombar apresenta leucorraquia e proteinorraquia ligeiramente maiores que os valores normais, podendo também haver aumento da concentração de gama-globulina e de bandas oligoclonais. A ressonância magnética (RM) do encéfalo e da medula espinhal pode revelar presença de lesões inflamatórias e de desmielinização, permitindo inclusive distinguir as ativas e recentes de outras mais antigas (REGACHARY; LIN, 2005). O diagnóstico é dado através de um conjunto de critérios estabelecidos pelo Painel Internacional para Diagnóstico de EM, conhecidos com critérios de McDonald, que foram revisados em 2010 (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de McDonald revisados e adaptados para o diagnóstico de Esclerose Múltipla.

Critérios de McDonald para o diagnóstico de Esclerose Múltipla, 2010	
Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
dois ou mais surtos ^a ; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica razoável de um surto prévio ^b	Nenhum ^c
dois ou mais surtos ^a ; evidência clínica objetiva de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: Uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, duas de quatro regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ^d ; ou aguardar um segundo surto clínico ^a
um surto ^a , evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por: Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou Nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em ressonância magnética de acompanhamento, independente da distância temporal entre essa ressonância e a ressonância basal; ou Aguardar um segundo surto clínico ^a
um surto ^a ; evidência clínica de 1 lesão (síndrome clínica isolada)	Disseminação (a) no espaço e (b) no tempo, demonstrada por: Disseminação no espaço: uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, duas de quatro regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) d ; ou aguardar novo surto clínico, envolvendo sítio diferente do sistema nervoso central; Disseminação no tempo: Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em uma ressonância de acompanhamento, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal; ou aguardar novo surto clínico;
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de esclerose múltipla (Esclerose Múltipla primariamente progressiva)	Um ano de progressão da doença (determinado prospectiva ou retrospectivamente) e dois de três dos critérios a seguir ^d : 1. Evidência de disseminação no espaço, baseado na presença de uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, uma área característica da EM (periventricular, justacortical ou infratentorial); 2. Evidência de disseminação no espaço na medula espinhal, baseado na presença de duas ou mais lesões T2 na medula espinhal; 3. Líquido cefalorradiano positivo (presença de bandas oligoclonais por focalização isoeletrica e/ou índice de imunoglobulina G elevado).

Se os critérios forem preenchidos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é "EM". Se, apesar da suspeita, os critérios não forem completamente preenchidos, o diagnóstico é "possível EM". Se outro diagnóstico for mais adequado então "não EM"

^a Definição de "surto" ("exacerbação", "ataque"): eventos relatados pelo paciente ou objetivamente observados que sejam típicos de um evento inflamatório demielinizante agudo no sistema nervoso central, atuais ou retrospectivos, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. Para o diagnóstico de EM, um surto deve ter ocorrido e ser corroborado por achados no exame neurológico, potencial evocado visual ou RM que corresponda aos sinais e/ou sintomas atuais ou anteriormente relatados.

^b O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos encontrados em mais de dois surtos é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos, mas pelo menos 1 surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos

^c Não são necessários exames adicionais. Entretanto, é desejável que qualquer diagnóstico de EM seja feito com exames de imagem, conforme baseado nesse Critério. Em caso de exames realizados se revelarem negativos, deve ser tomada extrema cautela antes do diagnóstico de EM, e diagnósticos alternativos devem ser considerados. As evidência objetiva deve estar presente, para dar suporte ao diagnóstico de EM.

^d Lesões com captação de gadolínio não são necessárias; lesões sintomáticas são excluídas nos sujeitos com síndromes de tronco encefálico ou síndromes medulares.

Fonte: Adaptado de Polman et al, 2011.

3.5 Quadro clínico da Esclerose Múltipla

O quadro clínico mais frequente inclui neurite óptica, déficit motor, alterações sensitivas, desequilíbrio, nistagmo ataxia, diplopia, fadiga e declínio cognitivo. Podem estar presentes, mais raramente, tremor, disartria, disfagia, espasmos musculares, distúrbios sexuais e esfinterianos (MENDES et al., 2012).

A fadiga é um dos sintomas associados mais frequentes, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes. Por impedir a realização das atividades físicas constantes, causa impacto nas atividades familiares e sociais. É considerada um dos sintomas mais incapacitantes da doença e acomete aproximadamente 70% dos pacientes (MENDES et al., 2001)

Os déficits cognitivos ocorrem com frequência, e acometem os pacientes em graus variáveis. Diversos estudos estimam que 40 a 65% dos indivíduos com EM apresentam alguma alteração nesta esfera, especialmente na memória recente, velocidade de processamento das informações, atenção sustentada e funções executivas (MENDES et al., 2001)

A depressão maior acomete entre 15 a 50% dos pacientes. O diagnóstico de depressão pode ser dificultado por outros sintomas como fadiga e

déficit cognitivo, que requer um cuidadoso diagnóstico diferencial. Humor depressivo e flutuações episódicas do humor devem ser distintos de estados depressivos persistentes e depressão maior (PATTEN; METZ, 2001).

A disfagia pode ocorrer em até 43% dos pacientes, ocorrendo com mais frequência nos estágios mais avançados da doença, porém pode estar presente em pacientes com menos incapacidade. A EM interfere na fase oral e faríngea da deglutição, ocasionando tosse /ou engasgo após a ingestão de líquidos ou sólidos e consequentemente episódios recorrentes de infecção de vias aéreas superiores e pneumonia (POORJAVAD, 2010).

Estima-se que por volta de 75% dos pacientes experimentam algum grau de disfunção vesical em algum momento da evolução, mas raramente como um dos sintomas iniciais. Estudos mostram que as alterações esfinterianas se correlacionam diretamente com o tempo de doença e o grau de incapacidade, especialmente com a mobilidade de membros inferiores (DASGUPTA; FOWLER, 2003)

Em 40 a 80% das mulheres e de 50 a 90% dos homens portadores de EM, experimentam algum tipo de disfunção sexual durante o curso da doença. Os sintomas podem ocorrer precocemente, mas são mais comuns nos casos onde a incapacidade é maior e nas formas progressivas. A insatisfação com a atividade sexual é um fator determinante na queda da qualidade de vida entre os portadores (TEPAVCEVIC et al, 2008).

Espasticidade é um dos sintomas mais comuns e permanece como um sintoma incapacitante, frequentemente mal administrado. Pode causar problemas posturais, úlceras de pressão, contraturas fibrosas, gerar dor e dificultar a higiene perineal, entre outros (BEARD; HUNN; WIGHT, 2003).

As síndromes dolorosas não são incomuns, apesar de durante muitos anos a EM ter sido considerada uma condição indolor. Em um estudo, 55% das pessoas avaliadas apresentaram o que é chamado de “dor clinicamente significativa” durante avaliação da qualidade de vida desses pacientes (MORALES et al, 2007).

Muitos portadores de EM desenvolvem algum grau de tremor nos membros, na cabeça, no corpo ou nos músculos necessários para a fala. Alguns tremores são leves e não interferem nas atividades de vida diária enquanto outros

podem afetar significativamente as atividades básicas. Os tremores também podem estar associado a sintomas como disartria ou disfagia. Este sintoma pode ter impacto emocional e social significativo, especialmente quando as pessoas sentem-se envergonhadas pela sua presença (MACHADO, 2012).

Fenômenos transitórios como epilepsia, espasmos tônicos e fenômenos de Uhthoff (reaparecimento de sintomas, semelhantes aos surtos que o paciente já apresentou, durante a elevação da temperatura corporal com duração de poucos minutos a horas e remissão à medida que a temperatura corporal se reduz até o normal), também podem ser referidos (ROCHE et al., 2012).

3.6 Repercussões neuropsicológica e qualidade de vida na esclerose múltipla

Qualidade de vida em geral é abrangente, incluindo os aspectos de meio ambiente de uma pessoa, local de trabalho, condições e situação financeira, independentemente da doença. A EM é uma doença crônica que tem consequências significativas em vários aspectos da vida do portador. De caráter inflamatório e degenerativo, na maioria das vezes é diagnosticada em adultos jovens, assim, afetando o desenvolvimento e o curso de suas vidas (MILLER; ALLEN, 2010).

Segundo Pedro e Ribeiro (2010), nas pessoas com EM, o bem estar não pode ser avaliado somente segundo critérios de incapacidade funcional ou deficiência. Há uma forte relação entre saúde e QV, relacionando-se a saúde com o impacto da doença na saúde física, mas também nos aspectos emocionais, econômicos, sociais e ocupacionais do indivíduo, bem como a capacidade de adaptar-se à doença.

As alterações emocionais predominantes são a ansiedade e o estresse relacionados com o curso imprevisível da doença, bem como os sintomas de depressão maior, que parece ter uma base neurobiológica adicional à reatividade emocional pela incapacidade. O comprometimento cognitivo é geralmente moderado, sendo raros os casos de demência. Mas tanto os comprometimentos afetivo-emocionais quanto cognitivos apresentam um impacto considerável sobre o bem-estar subjetivo, adaptação familiar e funcionamento ocupacional dos portadores (GAINOTTI, 2006).

A presença de ansiedade aumenta a percepção dos sintomas físicos, sendo uma informação relevante nesses pacientes, devido à natureza crônica e incapacitante da doença. O perfil neuropsicológico na doença é bastante heterogêneo.

Do ponto de vista psicossocial, além dos sintomas de estresse e de depressão, que já foram mencionados, a fadiga é o sintoma prevalente em mais de 2/3 dos pacientes, o que agrava potencialmente as incapacidades observadas. Fatores como idade, escolaridade, funcionamento neurológico, idade de início e duração da doença, e forma clínica da doença são discutidos como variáveis preditoras do desempenho dos pacientes (BENSA, 2012; LIMA; LANA-PEIXOTO, 2008).

Conforme o estudo de Koffman et al. (2013), a depressão, ansiedade e a fadiga influenciam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Esses sintomas são comuns e são vistos, na maioria das vezes, em todas as fases da EM, e podem desencadear outros sintomas neurológicos, devendo-se ser considerados no tratamento dos pacientes, independente das características funcionais da doença. Ainda, segundo Smedal et al. (2011), a fadiga está mais associada no início da doença e a melhoria da mesma parece estar relacionada a melhora no desempenho físico.

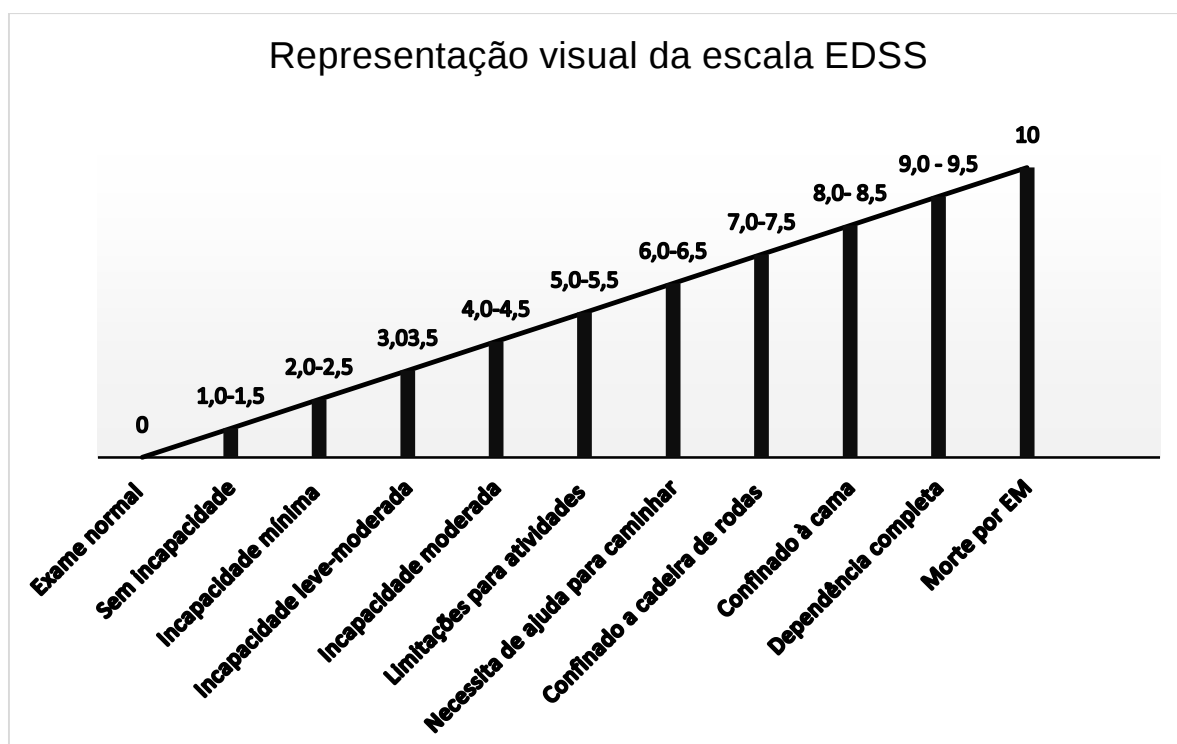
Segundo Opara et al. (2010), os sintomas mais incapacitantes da EM são as perturbações emocionais, sendo que a incapacidade físico-funcional é secundária. Os autores afirmam ainda que a principal queixa ligada ao estado funcional é a dificuldade de deambular e o declínio nas funções dos membros. Alguns autores destacam a importância da atividade profissional para essas pessoas, Léon et al. (2005) defendem que através do trabalho assegura-se a função física e cognitiva, prevenindo-se as incapacidades funcionais, protegendo os pacientes dos estados de depressão e, conseqüentemente, mantendo sua qualidade de vida.

3.7 Avaliação do impacto dos danos neurológicos nas atividades da vida diária

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS) (ANEXO A), que permite quantificar o grau de incapacidade do paciente de acordo com os achados da história clínica (KURTZKE, 1983). A EDSS é uma escala que se baseia no exame neurológico de oito sistemas funcionais: (a) funções piramidais, relacionadas ao funcionamento motor; (b) funções cerebelares, relacionadas à coordenação de movimentos; (c) funções do tronco cerebral, relacionadas a movimentos oculares, coordenação da fala e deglutição; (d) funções vesicais e intestinais, relacionada ao controle dos esfíncteres; (e) funções sensoriais, relacionadas à sensibilidade propriocepção; (f) funções visuais; (g) funções mentais, relacionadas ao humor e à

cognição; e (h) outras funções ligadas a achados neurológicos compatíveis com a EM. A EDSS, portanto, é uma escala de avaliação funcional que possibilita a classificação do desempenho dos pacientes em uma escala de 0 a 10 pontos em intervalos de 0.5 pontos, em que 0 corresponde a exame neurológico normal e 10 a morte devido à EM (KURTZKE, 1983) (Figura 2).

FIGURA 2 – Representação visual da escala de EDSS.



Fonte: Adaptado de KURTZKE, 1983.

3.8 Tratamento da EM

Para o enfrentamento da doença, o paciente precisa dos cuidados da equipe multiprofissional, que consistem de prestar informações claras e objetivas a respeito da doença, de sua evolução e do tratamento; orientar o autocuidado, a administração de medicamentos, hábitos alimentares, exercícios físicos, busca de assistência nos surtos e mudanças no estilo de vida (MENDES et al., 2012). No entanto a trajetória da doença apresenta enormes desafios para profissionais da saúde no cuidado e apoio a pessoa com EM.

A terapêutica medicamentosa preconizada inclui o uso de drogas imunomoduladoras e imunossupressoras, além de corticosteroides em doses altas nos surtos. Essas drogas têm como principal objetivo controlar ou modular a população-alvo de células T autorreativas, responsáveis pelo processo inflamatório-desmielinizante. Estes agentes têm diferentes vias e frequências de administração e possíveis efeitos adversos, do que deriva a importância da atuação da equipe interdisciplinar para orientar os pacientes ((MENDES et al., 2012).

O tratamento recomendado para os surtos é com corticoides em altas doses (recomendação de nível A): 500 a 1000 mg ao dia de metilprednisolona por 3 a 5 dias, seguido ou não de corticoide oral em doses decrescentes por 21 dias. Não havendo, contudo, dados para fundamentar se a prática de corticoide via oral seguindo EV é útil. Não há também evidências conclusivas sobre o correto uso destas doses decrescentes (MACHADO, 2012).

O tratamento pode ser feito em regime de “hospital dia” sem internação, dependendo da gravidade do caso. A metilprednisolona pode ser administrada em dose única diária ou dividida em duas vezes ao dia, e a opção de doses deve ser individualizada. Os corticoides são potentes anti-inflamatórios que induzem a apoptose dos linfócitos T através da ativação do receptor de glicocorticoide e levam a ruptura da membrana mitocondrial. Também reduz a migração de células inflamatórias para dentro do SNC, regulando a permeabilidade da barreira hematoencefálica (MACHADO, 2012).

A azatioprina é um dos imunossupressores que ainda faz parte do arsenal no tratamento terapêutico para EM. Principalmente como alternativa nos casos de EM secundariamente progressiva. É administrada por via oral e tem um custo relativamente baixo. Quanto ao imunossupressor ciclofosfamida, não foi recomendado pelo Ministério da Saúde na última portaria de No 493, de 23 de setembro de 2010, porque não foram encontrados estudos relevantes que comprovem o benefício do uso da ciclofosfamida na EM (BRASIL, 2010).

Os imunomoduladores são drogas que modificam a resposta imunológica sem interferir na produção e destruição dos linfócitos. Os interferons são os imunomoduladores de escolha no tratamento da EM. Podem ser autoadministrados sistematicamente, permitindo, assim, tratamento ambulatorial e domiciliar. Sua

administração é realizada por aplicação de solução injetável com uso de seringas preenchidas ou canetas de aplicação por via subcutânea ou intramuscular (MENDES et al., 2012; BRASIL, 2015).

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza os seguintes imunomoduladores: Avonex INF- Beta 1a aplicação por via intramuscular uma vez por semana, INF-Beta 1a para administração subcutânea três vezes por semana, Betaferona INF 1b para administração subcutânea em dias alternados e o Acetato de Glatiramer (Copaxone) que é administrado por via subcutânea diariamente (MENDES et al., 2012; BRASIL, 2015).

Os interferons são substâncias produzidas de organismos vivos (interferon beta 1b é extraído de E. coli e interferon beta 1a de ovário de hamster ou fibroblasto humano) e utilizados para o tratamento de várias enfermidades como hepatite e cânceres. Seu mecanismo de ação está relacionado à diminuição da resposta inflamatória do tipo TH1, que está aumentada em pacientes com EM (MACHADO, 2012).

O interferon beta 1b foi a primeira substância capaz de demonstrar efeitos benéficos na evolução clínica de pacientes com EM do tipo surto-remissão, mostrando redução na frequência e intensidade dos surtos e diminuição das lesões na imagem por ressonância magnética. O primeiro estudo com o interferon beta 1a 30 µg semanais, demonstrou que o tratamento reduziu a progressão da incapacidade, a frequência de surtos, o número e volume das lesões que captavam gadolínio (MACHADO, 2012).

O estudo pioneiro com acetato de glatirâmer comparou o uso de 20 mg diário dessa substância com placebo em pacientes com EM surto-remissão, e tinha como desfecho primário a frequência de recidivas. Ao final de dois anos a taxa de recidivas e o tempo Esclerose Múltipla para a primeira recidiva foi menor nos pacientes que fizeram uso de acetato de glatirâmer, e menor número de pacientes em uso de acetato de glatirâmer elevou o escore de EDSS quando comparado ao grupo de pacientes que recebeu placebo. Embora este ensaio não tenha avaliado exames de imagens, em estudo posterior verificou-se diminuição do número de lesões com captação de gadolínio e da carga de lesões nos pacientes em uso de acetato de glatirâmer quando comparados a placebo (MACHADO, 2012).

Apesar dos imunomoduladores serem drogas seguras e não estarem relacionadas a risco de letalidade é comum a presença de efeitos colaterais nos

pacientes. As principais reações adversas são a síndrome gripal, caracterizada por cefaleia, febre, mialgia e mal-estar que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes, fadiga, prostração e as reações locais decorrentes da reação com a medicação ou má aplicação como dor, hiperemia, equimose, hematomas, pápulas, nódulos, lipodistrofia e úlceras (MENDES et al., 2012).

O fingolimode fosfato, droga oral, liga-se e ativa os receptores S1P1 nas células T, promove uma internalização e degradação dos mesmos. Isso, por sua vez, reduz ou elimina esses receptores da superfície dos linfócitos e impede que os mesmos saiam dos linfócitos nos linfonodos e penetrem no SNC. Consequentemente, isso diminui a resposta inflamatória autoimune no SNC. Em 2010, o FDA aprovou o fingolimode, no ano de 2011 para o uso clínico na EM como fármaco de primeira linha na dose de 0,5mg, via oral, uma vez ao dia nos Estados Unidos. Recentemente, a ANVISA aprovou o uso no Brasil. Outras drogas orais estão em estudo, como a fumarato, porém ainda não está liberada no Brasil. Já a droga teriflunomida foi aprovada em outubro de 2012.

Os anticorpos monoclonais usados para o tratamento da EM abrangem agentes terapêuticos altamente específicos contra antígenos de superfície presentes em células do sistema imunológico. Estas moléculas têm efeitos imunomodulatórios e imunossupressores potentes, diretos e indiretos, com um grande potencial terapêutico na esclerose múltipla. A seguir serão revisados os principais agentes envolvidos (BECKER; FROHLICH; GOMES, 2012).

O natalizumab é, atualmente, o único anticorpo monoclonal aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes com EM do tipo SR que falharam previamente à terapia com imunomoduladores ou com doença com curso clínico altamente agressivo. O natalizumab é um anticorpo humanizado e seu principal mecanismo de ação deve-se a alta eficácia em inibir a migração das células imunes para o sistema nervoso central que, por outro lado, também é responsável por seus efeitos adversos. Estão em estudo também alemtuzumab, rituximab, daclizumab, no entanto, sem aprovação para uso no Brasil e no mundo (BECKER; FROHLICH; GOMES, 2012).

O natalizumab foi aprovado para uso em monoterapia, na dose de 300 mg (IV) a cada 28 dias. Indica-se período de intervalo de 14 dias para imunomoduladores e de 3 a 6 meses para imunossupressores. Nos pacientes em uso

prolongado de imunossupressão, deve ser considerado um intervalo maior. No entanto, não existem dados definidos até o momento sobre o intervalo de tempo mais seguro (MACHADO, 2012).

Segundo Portaria nº 391 de 2015 do Ministério da Saúde, os imunomoduladores ainda são a primeira escolha no tratamento da EM. Portanto, a introdução do natalizumabe deve ocorrer somente após ter sido tentado o uso de betainterferona e de glatirâmer. Se o paciente iniciou o tratamento para EM com glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe (BRASIL, 2015).

3.9 Autocuidado e adesão ao tratamento nos pacientes de EM

Pode –se entender por autocuidado a prática de realizar ações em si mesmo visando a promoção, recuperação ou a manutenção do bem-estar. São fatores condicionantes básicos para a prática do autocuidado a idade, o sexo, o estado de desenvolvimento, a saúde do indivíduo, as condições socioeconômicas e culturais e os fatores ligados ao sistema de saúde (FOSTER; BENETT; OREM, 2000). Os requisitos para o exercício do autocuidado por desvio de saúde acontecem quando o indivíduo tem a sua saúde ameaçada ou em estado patológico necessita adaptar-se a tal situação (OREM, 1995).

Os requisitos para o autocuidado por desvio de saúde estão presentes quando o indivíduo busca entender sua condição atual dentro do estado patológico, busca garantir assistência médica adequada; executa as medidas do plano de cuidados, ciente de possíveis efeitos desagradáveis dessas medidas; adquirir o autoconceito na aceitação de si como estando num estado especial de saúde e promove um estilo de vida que favoreça o desenvolvimento contínuo do indivíduo mesmo dentro das suas limitações (OREM, 1995).

Em contrapartida, o déficit de autocuidado ocorre quando o ser humano se acha limitado para prover autocuidado sistemático, necessitando de ajuda de outros para cumprir seu plano de cuidados. O indivíduo acha-se incapacitado ou limitado para prover autocuidado contínuo e eficaz. A teórica identifica cinco métodos de ajuda, no déficit de autocuidado: Agir ou fazer para o outro, guiar o outro, apoiar o

outro (física ou psicologicamente), proporcionar um ambiente que promova o desenvolvimento pessoal, quanto a se tornar capaz de satisfazer demandas futuras ou atuais de ação, ensinar o outro (FOSTER; BENETT; OREM, 2000).

Recomenda-se que seja dada atenção especial a educação relacionada à medicação, incluindo: riscos e benefícios do uso, obtenção, armazenamento, transporte, preparo e aplicação. O treinamento supervisionado da autoadministração deve ser prático, para que o profissional avalie as dificuldades e favoreça o aprendizado da técnica correta, evitando efeitos adversos inerentes à aplicação (FOSTER; BENETT; OREM, 2000). Quanto as orientações prestadas aos pacientes deve-se estar alerta para utilização de linguagem compatível com o nível de compreensão do paciente, evitando má interpretação e baixa aderência ao tratamento.

Manter a adesão ao tratamento modificador da doença pode ser um desafio para os profissionais de saúde que cuidam de doentes com EM. No entanto, buscar uma adesão de 100% para o regime do tratamento prescrito continua sendo a meta para a EM e é o caminho mais seguro para colher todos os benefícios associados à terapêutica imunomoduladora (SAUNDERS, 2010).

Para atingir esse objetivo é fundamental que os cuidadores identifiquem quais pacientes estão encontrando barreira a adesão à terapia modificadora da doença. Além de envolver medicamentos que são injetados por via subcutâneo ou intramuscular muito frequentemente e por um longo período de tempo, os pacientes não vivenciam positivamente os benefícios do tratamento que não ocorrem imediatamente após a administração da terapia, ao invés disso, percebem os efeitos adversos. Esses e outros fatores podem levar o paciente a parar de tomar a medicação (TREADAWAY, 2009). A otimização dos benefícios a serem alcançados com a terapia depende da capacidade dos pacientes em aderir à terapia medicamentosa.

Os métodos para aferir a adesão são classificados como diretos e indiretos. O método direto consiste na observação direta para determinar a concentração de medicamentos ou dos seus metabólitos nos fluidos biológicos do paciente. Os níveis plasmáticos do medicamento ou de seus metabólitos podem ajudar

a verificar se o paciente está tomando as doses indicadas do medicamento (OBRELI-NETO, 2012).

Alguns métodos indiretos usados são: contagem manual de comprimidos, monitoramento eletrônico de doses, avaliação do efeito farmacológico e método de relato do paciente ou entrevista. Essas técnicas são mais práticas e baratas que as técnicas diretas. A entrevista é o método indireto mais utilizado para avaliar a adesão à terapêutica por sua facilidade operacional, rapidez e baixo custo. É o procedimento mais viável e mais utilizado em saúde pública. Para obter resultados confiáveis é importante levar em conta a forma como as questões são apresentadas, bem como o entrevistador e o local em que a entrevista é realizada (OBRELI-NETO, 2012).

4 HIPÓTESE

Fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa estão associados a adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de EM e que tal prática resulta em maior adesão ao tratamento.

5 OBJETIVOS

5.1 Geral

- Investigar quais fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa influenciam na adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de EM e se tal prática resulta em maior adesão ao tratamento.

5.2 Específicos

- Descrever dados sociodemográficos;
- Descrever dados clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa;
- Comparar os fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa entre os grupos aderentes e não aderentes à prática da auto-administração de imunomoduladores.
- Comparar a adesão ao tratamento entre os grupos aderentes e não aderentes à prática da auto-administração de imunomoduladores.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo e exploratório com abordagem quantitativa.

6.2 Local de estudo

O estudo foi realizado no Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doenças Desmielinizantes (CRAPPDD), serviço de referência estadual no atendimento a pacientes com suspeita de Esclerose Múltipla, provenientes de todas as clínicas e hospitais privados, assim como de todos os ambulatórios e hospitais públicos, não restringindo sua clientela a um único hospital (FERREIRA et al, 2004).

O CRAPPDD está localizado no ambulatório anexo do Hospital da Restauração (HR), situado na Avenida Agamenon Magalhães, S/N, Derby, Recife, Pernambuco, que é a maior unidade da rede de saúde pública de Pernambuco e também o maior e mais complexo serviço de urgência e trauma do Norte/Nordeste (SES, 2012).

6.3 População do Estudo

A população foi composta por pacientes de Esclerose Múltipla atendidos no CRAPPDD do HR.

6.3.1 Amostra

A amostra foi composta por 82 pacientes.

6.3.2 Critérios de Inclusão

Pacientes que atualmente fazem uso de um dos imunomoduladores injetável (INT- Beta 1^a intramuscular, INT- Beta 1a subcutâneo, INT- Beta 1b ou Acetato de Glatiramer) por um período mínimo de 6 meses, idade mínima de 18 anos e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

6.3.3 Critérios de Exclusão

Pacientes que atualmente tomam outros medicamentos para o controle da EM, que não os imunomoduladores citados, menores de 18 anos.

6.4 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através de entrevistas com os pacientes participante, com auxílio de um instrumento de coleta (APÊNDICE A).

6.4.1 Variáveis sócio-demográficas

1) idade: expressa em anos (variável contínua); 2) sexo (Gênero): masculino e feminino (variável dicotômica); 3) Raça\cor, conforme referido pelo participante dentre as opções branco, preto e pardo (variável categórica); 4) procedência (variável categórica); 5) escolaridade, compreendendo as categorias analfabeto, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior (variável categórica) 6) ocupação: na categoria trabalhador autônomo, trabalhador com vínculo empregatício, do lar, aposentado, desempregado, outros (variável categórica);

6.4.2 Variáveis clínicas

1) Data do diagnóstico (variável contínua); 2) forma clínica: Surto-Remissão, secundariamente progressiva, primariamente progressiva e progressiva com surtos (variável categórica); 3) estadiamento da doença, utilizando a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale-EDSS) (KURTZKE, 1983), avaliado durante consulta médica. O EDSS é a escala mais difundida para avaliação do estadiamento da EM. Possui vinte itens com escore que varia de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de acúmulo de incapacidades do paciente (variável categórica); 4) possui alterações motoras em membros superiores e/ou membros inferiores (variável dicotômica); 5) quantifique o impacto negativo dos sinais e sintomas da EM na sua qualidade de vida: pouco, médio, muito (variável categórica).

6.4.3 Relacionadas à terapêutica medicamentosa

1) Nome do medicamento prescrito e via de administração para controle da EM (variável categórica); 2) você deixou de tomar a injeção mesmo que apenas por um dia no último mês? (variável dicotômica) 3) mudou de medicação durante o tratamento:(variável dicotômica) 4) quem administra o imunomodulador (variável categórica) 5) reações adversas associados ao medicamento: foram considerados os efeitos adversos informados pelo paciente (variável categórica).

6.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram organizados e analisados com o programa SPSS versão 21. Para a estatística descritiva dos dados utilizou-se distribuições de frequências absolutas e relativas, dispostos em tabelas. Para a análise de significância estatística foram utilizados os testes: Teste T Student, Exato de Fisher, Teste Qui-quadrado de Pearson e Teste Mann-Whitney todos com nível significância de $P < 0,05$.

7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado de acordo com os aspectos bioéticos da pesquisa cuja a participação de seres humanos seja de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou em partes, de forma individual ou coletiva, incluindo-se também o manuseio de informações ou materiais. Serão adotadas as recomendações do Ministério da Saúde, contidas na resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). A coleta de dados foi realizada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), CAAE nº 46308215.3.0000.5208.

8 RISCOS E BENEFÍCIOS

De acordo com a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). O tipo de abordagem desenvolvida nesta pesquisa ofereceu risco mínimo aos participantes já que foram utilizados dados secundários. Os riscos de extravio e divulgação não autorizada das informações estão minimizados pelo armazenamento dos dados única e exclusivamente pelo pesquisador principal, pelo período de mínimo 5 anos.

O benefício resultante deste estudo foi o maior conhecimento científico sobre os fatores associados à prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de EM, o que possibilita a adoção de estratégias que visem envolver o paciente nas ações de controle da doença.

9 RESULTADOS

9.1 Caracterização geral da amostra do estudo

Dos 82 pacientes de EM, com idades entre 22 e 64 anos, obteve-se uma idade média de $42,7 \pm 10,4$ anos, sendo feminino (90,2%): masculino (9,8%), predomínio da cor parda (56,1 %). No que se refere à escolaridade, houve iguais proporções entre ensino médio e superior (41,5%). Quanto à ocupação, identificou-se que quase metade (46,3%) dos pacientes estavam aposentados ou recebendo algum tipo de benefício. Maior parte dos pacientes residiam na região metropolitana do Recife (65,9%)(Tabela 1).

TABELA 1 - Características sociodemográficas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	n°	%	Média	Desvio Padrão
Faixa etária (anos)				
25 - 29	10	12,2	42,7	10,4
30 – 39	24	29,3		
40 - 49	30	36,5		
≥ 50 - 64	18	22,0		
Sexo				
Masculino	8	9,8		
Feminino	74	90,2		
Cor da pele				
Branca	28	34,1		
Parda	46	56,1		
Negra	8	9,8		
Procedência				
Região metropolitana do Recife	54	65,9		
Demais localidades	28	16,1		
Escolaridade				
Fundamental	14	17,0		
Médio	34	41,5		
Superior	34	41,5		
Ocupação				
Do lar	8	9,8		
Estudante	8	9,8		
Trabalhador	28	34,1		
Aposentado/benefício	38	46,3		

A média idade na data do diagnóstico é de $34 \pm 10,2$ anos. O tempo de diagnóstico teve variação de 1 a 12 anos, média de $5,4 \pm 3,8$ anos. Apenas as formas surto/remissão (87,8%) e a secundária progressiva (12,2%) da doença foram encontrados na execução do estudo. O EDSS variou de 1,0 a 6,0 de pontuação(escore), tendo média de $2,6 \pm 1,5$. Apresentaram alteração de força e/ou coordenação em membros superiores 26,8% e de membros inferiores 63,4%. Em torno de 30% afirmaram ter uma pior qualidade de vida por causa da doença (Tabela 2).

TABELA - 2 Características clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	n°	%	Média	Desvio Padrão
Faixa etária na data do Diagnóstico (anos)				
16 – 29	28	34,1	34,0	10,1
30 – 39	30	36,6		
40 – 64	24	29,3		
Tempo de Diagnóstico (anos)				
2 - 5	24	29,3	8,7	4,2
6 – 10	24	29,3		
> 10 - 18	34	41,4		
Formas Clínicas				
Surto-Remissão	72	87,8		
Secundária-Progressiva	10	12,2		
EDSS				
(Escala Expandida do Estado de Incapacidade)				
1,0 – 3,5	72	87,2	2,4	1,5
4,0 – 6,0	10	12,2		
Alteração de força e/ou coordenação membros superiores				
Sim	22	26,8		
Não	60	73,2		
Alteração de força e/ou coordenação membros inferiores				
Sim	52	63,4		
Não	30	36,6		
Impacto da doença na qualidade de vida (percepção do paciente)				
Pouco	22	26,8		
Médio	36	43,9		
Muito	24	29,3		

Os imunomoduladores mais usados foram o betainterferona 1^a de 44mcg com 31,7%, seguido do betainterferona 1^a 30mcg com 29,3%. A via de administração mais utilizada foi a subcutânea 70,7%. Os pacientes que realizam autoadministração somam 75,6%. Sendo que 39% afirmaram ter deixado de realizar alguma dose no último mês, anterior a pesquisa. As reações no local a aplicação (63,4%) e a fadiga (61%) foram os efeitos adversos mais vivenciados. Mudaram de imunomodulador alguma vez 19,5%(Tabela 3).

TABELA 3 - Características relacionadas a terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	n°	%
Imunomodulador em uso		
Acetado de Glatirâmer 20 mg	14	17,0
Betainterferona 1 ^a 30 mcg	24	29,3
Betainterferona 1 ^a 44 mcg	26	31,7
Betainterferona 1 ^b 250 mcg	18	22,0
Via de administração		
Intramuscular	24	29,3
Subcutânea	58	70,7
Realiza autoadministração do imunomodulador		
Sim	62	75,6
Não	20	24,4
Deixou de realizar alguma dose no último mês		
Sim	32	39,0
Não	50	61,0
Mudou de imunomodulador alguma vez		
Sim	16	19,5
Não	66	80,5
Alguma vez após a administração do imunomoduladro apresentou:		
Reação no local da aplicação(dor/hiperemia/equimose)	52	63,4
Febre	42	51,2
Fadiga	50	61,0
Prostração	26	31,7
Mialgia	24	29,3
Cefaleia	38	46,3

9.2 Análise da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e as características sociodemográficas, clínicas e da terapêutica medicamentosa da amostra

Na Tabela 4, observasse que a média de idade dos pacientes que realizavam a autoadministração (40,6±11,4 anos) ficou abaixo dos que não realizava a autoadministração (46,7±9,5 anos), essa diferença alcançou significância estatística ($p=0,021$). O maior grau de escolaridades apresentou forte associação com a prática da autoadministração, $p=0,006$.

TABELA 4 – Análise da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e as características sociodemográficas e clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	autoadministração				não autoadministração				
	nº	%	Média	DP*	nº	%	Média	DP*	Valor p
Idade (anos)									
25 – 64	62	100,0	40,6	10,3	20	100,0	46,7	9,5	0,021 ⁽¹⁾
Sexo (Gênero)									
Masculino	4	6,5			4	20,0			0,094 ⁽²⁾
Feminino	58	93,5			16	80,0			
Escolaridade									
Fundamental	6	9,7			8	40,0			0,006 ⁽³⁾
Médio	26	41,9			7	35,0			
Superior	30	48,4			5	25,0			
Ocupação									
Estudante/do lar/trabalhador	40	64,5			4	20,0			0,001 ⁽³⁾
Aposentado/benefício	22	35,5			16	80,0			
Tempo de Diagnóstico (anos)									
2 -18	62	100,0	8,6	4,5	20	100,0	9,1	3,3	0,679 ⁽⁴⁾
Formas Clínicas									
Surto-Remissão	54	87,1			18	90,0			1 ⁽²⁾
Secundária-Progressiva	8	12,9			2	10,0			
EDSS									
(Escala Expandida do Estado de Incapacidade)									
1,0 – 6,0	62	100,0	2,3	1,6	20	100,0	2,6	1,3	0,093 ⁽⁴⁾
Alteração de força e/ou coordenação membros superiores									
Sim	16	25,8			6	30,0			0,713 ⁽²⁾
Não	46	74,2			14	70,0			
Alteração de força e/ou coordenação membros inferiores									
Sim	38	61,3			14	70,0			0,482 ⁽³⁾
Não	24	38,7			6	30,0			

*Desvio Padrão; ⁽¹⁾ Teste T Student; ⁽²⁾ Teste Exato de Fisher;

⁽³⁾ Teste Qui-quadrado de Pearson; ⁽⁴⁾ Teste Mann-Whitney.

Ainda na tabela 4, observamos que a manutenção das atividades acadêmicas e/ou profissionais apresentou associação estatisticamente significativa ($p=0,001$) para a realização da autoadministração. Sexo, tempo de diagnóstico, forma clínica, EDSS(pontuação), via de administração do imunomodulador e reações adversas no local da aplicação não apresentaram significância estatística.

A via de administração e a ocorrência de reações adversas no local da aplicação não mostraram associação com a prática da autoadministração. Houve significância estatística entre a associação da autoadministração e a regularidade na administração do medicamento ($p=0,001$) (Tabela 5).

Tabela – 5 Análise da associação da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e a terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	autoadministração		não autoadministração		Valor de p
	n°	%	n°	%	
Via de administração do imunomodulador					
Subcutâneo	46	74,2	12	60,0	0,225 ⁽¹⁾
Intramuscular	16	25,8	8	40,0	
Reações adversas no local da aplicação					
Sim	42	67,7	10	50,0	0,152 ⁽¹⁾
Não	20	32,3	10	50,0	
Deixou de realizar alguma dose no último mês					
Sim	18	29,0	14	70,0	0,001 ⁽¹⁾
Não	44	71,0	6	30,0	

⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado de Pearson.

A situação de aposentado ou em benefício mostra forte associação para a não adesão ao tratamento ($p=0,019$). O mesmo acontece quando o paciente considera que sua qualidade de vida é pior por causa da doença ($p=0,042$). As variáveis idade, sexo, tempo de diagnóstico, forma clínica e EDSS não demonstraram significância estatística (Tabela 6).

TABELA – 6 Análise da associação de adesão ao tratamento e das características sociodemográficas e clínicas de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	aderentes				não adesão				Valor de p
	n°	%	Média	DP*	n°	%	Média	DP*	
Idade (anos)									
25 – 64	50	100,0	43,0	9,6	32	100,0	40,6	11,6	0,297 ⁽¹⁾
Sexo									
Masculino	3	6,0			5	15,6			0,252 ⁽²⁾
Feminino	47	94,0			27	84,4			
Escolaridade									
Fundamental	5	10,0			9	28,1			0,095 ⁽³⁾
Médio	21	42,0			12	37,5			
Superior	24	48,0			11	34,4			
Ocupação									
Estudante/do lar/trabalhador	32	64,0			12	37,5			0,019 ⁽³⁾
Aposentado/benefício	18	18,0			20	62,5			
Tempo de Diagnóstico (anos)									
2 -18	50	100,0	8,3	4,3	32	100,0	9,4	3,9	0,275 ⁽⁴⁾
Formas Clínicas									
Surto-Remissão	44	88,0			28	87,5			1 ⁽²⁾
Secundária-Progressiva	6	12,0			4	12,5			
EDSS									
(Escala Expandida do Estado de Incapacidade)									
1,0 – 6,0	50	100,0	2,4	1,6	32	100,0	2,5	1,5	0,382 ⁽⁴⁾
Impacto da doença na qualidade de vida									
(percepção do paciente)									
Pouco	17	34,0			5	15,6			0,042 ⁽³⁾
Médio	23	46,0			13	40,6			
Muito	10	20,0			14	43,8			

(1) Teste T Student; (2) Teste Exato de Fisher; (3) Teste Qui-quadrado de Pearson;

(4) Teste Mann-Whitney

Os pacientes enquadrados como aderentes ao tratamento medicamentoso tiveram menor índice de mudança de imunomodulador, com significância estatística de $p=0,001$. As variáveis via de administração e reações adversas não alcançaram significância estatística (Tabela 7).

TABELA – 7 Análise da associação de adesão ao tratamento e terapêutica medicamentosa de 82 pacientes de Esclerose Múltipla, em tratamento no CRAPPDD/HR. Recife, 2016.

Variáveis	Adesão		Não adesão		Valor de p
	n°	%	n°	%	
Via de administração do imunomodulador					
Subcutâneo	34	68,0	24	75,0	0,497 ⁽²⁾
Intramuscular	16	32,0	8	25,0	
Reações adversas no local da aplicação					
Sim	30	60,0	22	68,8	0,422 ⁽²⁾
Não	20	40,0	10	31,2	
Mudou de imunomodulador alguma vez					
Sim	5	10,0	13	40,6	0,001 ⁽²⁾
Não	45	90,0	19	59,4	

*Desvio Padrão; **EDSS: Expanded Disability Status Scale; ***Subcutâneo; ***Intramuscular; §Intravenoso.

10 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo vão de encontro a outras pesquisas quanto as características sociodemográficas das pessoas com EM. As variáveis pesquisadas neste estudo revelam um predomínio de pessoas jovens do sexo feminino (SANTOS *et al.*, 2007; MORALES *et al.*, 2007; FRAGOSO; PEREIRA, 2007; LANA PEIXOTO, 2012). A cor parda é predominante, em conformidade a outros estudos realizados no nordeste do brasil (FERREIRA, 2004; TEIXEIRA, 2011).

Nossa população de estudo foi composta por pacientes da região metropolitana e do interior do estado. Esse fato se deve ao Centro de Referência para Atenção ao Paciente Portador de Doenças Desmielinizantes (CRAPPDD/HR) ser um serviço de referência estadual no atendimento a pacientes com suspeita de Esclerose Múltipla, provenientes de clínicas e hospitais privados, assim como de ambulatórios e hospitais públicos, não restringindo sua clientela a um único hospital (FERREIRA, 2004).

Os pacientes apresentam boa escolaridade, quase metade da população desse estudo tem formação universitária, nível elevado quando comparado com a média nacional, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística no senso de 2010, apenas 7,9% dos brasileiros concluíram o nível superior. (BRASIL, 2012).

Ao analisar a ocupação, percebeu-se que quase metade dos pacientes não exercem qualquer atividade acadêmica ou profissional e que em muitos casos estão em aposentadoria ou auxílio doença, situação comum entre pacientes de EM, resultados semelhantes a Fragoso e Pereira (2007).

Quanto a idade na data do diagnóstico e a forma clínica da EM mais diagnosticada nossos resultados corroboram com os dados divulgados no último atlas mundial da EM, em que a média de idade na data do diagnóstico é de 30 anos e a forma clínica mais comum é a Surto-Remissão, presente em 85% dos diagnósticos(WHO, 2013). O tempo de diagnóstico, a média de pontuação do EDSS e as medicações prescritas indicam um grupo de pacientes de baixa a média complexidade, resultado esperado já que pacientes da pesquisa eram de atendimento ambulatorial.

Atualmente 235 pacientes atendidos no CRAPPDD/HR fazem uso de imunomoduladores: 44 fazem uso de Acetado de Glatirâmer 20mg, 67 de Betainterferona 1a 30 mcg, 86 de Betainterferona 1a 44 mcg e 38 Betainterferona 1b 250 mcg. Nossa amostra foi de mais de 30%, sendo representativa na totalidade dos pacientes como nas quatro categorias de imunomoduladores.

Entre as reações adversas relatadas após a aplicação dos imunomoduladores as mais citadas em nosso estudo foram as complicações referentes a ocorridas no sítio da aplicação (dor, hiperemia e equimose). Resultado semelhante ao de Tilbery et al., (2008) em estudo com 118 pacientes observou que reações locais foram os principais efeitos adversos relatados por pacientes.

A média de idade dos pacientes que não autoadministrava suas medicações apresentou-se superior à média de idade daqueles que realizavam a autoadministração. Phillips (2011), em estudo realizado com um grupo de 74 pacientes de EM com média de idade 49,6 anos, que teve como objetivo introduzir a prática da autoadministração com a utilização de caneta injetora, através de um programa de educação e treinamento, obteve-se um sucesso de 89% entre os pacientes. Assim sendo, a idade deve ser considerada fator relevante e não determinante para a introdução da prática da autoadministração.

Os pacientes que adotam a prática da autoadministração apresentaram maior nível educacional. Novas informações e orientações são passadas ao paciente para que ele possa usufruir de novas tecnologias em saúde para o cuidado e tratamento, trazendo para si e seus familiares uma melhor qualidade de vida. As orientações muitas vezes passadas na forma de comunicação verbal devem ser feitas de forma clara e objetiva respeitando o nível educacional de cada paciente, isto é necessário para que a informação seja recebida sem distorções, de forma que ela possa ser reproduzida corretamente na prática (RUIZ, 2004; MORIN, 2003).

O afastamento das atividades tiveram significância estatística para não adoção da prática da autoadministração. A explicação pode estar na progressiva redução da autonomia do indivíduo com EM, resultante da progressão da doença com a consequente depreciação do estado físico e mental, o que pode resultar em dificuldade para realizar tarefas aparentemente simples. Essas alterações também

conduzem, muitas vezes, a situações de afastamento das atividades, desemprego, trabalho informal e aposentadoria precoce (MITCHELL, 2005).

O tempo de diagnóstico, forma clínica da doença, EDSS, alteração de força e/ou coordenação em membros superiores ou inferiores não ofereceram obstáculo para a prática da autoadministração, neste grupo de estudo, mas a progressão da doença, as incapacidades geradas e o comprometimento cognitivo, situação encontrada em pacientes com maior tempo de diagnóstico, EDSS mais altos e formas mais agressivas da doença, são ameaças a terapia por interferir diretamente na administração das injeções e na adesão ao tratamento (KLAUER; ZETTL, 2008).

A via de administração e os efeitos adversos dos imunomoduladores não apresentaram associação com a adesão a prática da autoadministração. A via de administração do medicamento pode interferir na adesão, principalmente quando esta não é conveniente ao paciente. Jin *et al.* (2008) conciliou que a via oral por ser mais conveniente aumenta a adesão ao tratamento. Estudos de adesão realizados em portadores de EM apontaram que uma das principais causas de não adesão é o impasse na administração do medicamento injetável (KLAUER, ZETTL, 2008; DEVANSHIRE *et al.*, 2011).

Para Saunders (2010), os efeitos adversos podem ser gerenciados através da educação ao paciente sobre a técnica de aplicação e alternativas para gerenciar os sintomas e ajustes de estilo de vida. Muitos pacientes acreditam que a autoadministração causará mais incômodos do que recebendo a injeção de uma outra pessoa. Este pensamento é considerado mesmo nos indivíduos que recebem injeções de outras pessoas sem nenhum impedimento próprio. Frequentemente, os pacientes sentem que a autoadministração será mais dolorosa porque não estão seguros no domínio da técnica (COX; STONE, 2006).

A maior parte dos pacientes que realizavam a autoadministração de seus imunomoduladores responderam que administraram todas as doses prescritas para o tratamento nas últimas 4 semanas anteriores a pesquisa, diferentemente daqueles pacientes que não tinham o hábito de realizar a autoadministração. Em estudo transversal multicêntrico realizado em 22 países com a participação de 2.566 pessoas com EM, obteve-se uma taxa de adesão de 75%, sendo considerado aderente o

indivíduo que administrou todas as doses prescritas nas 4 semanas que antecedeu a pesquisa (DEVONSHIR et al., 2011), método adotado neste estudo para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso.

Tendo outras pessoas por realizarem as injeções, implica em diminuir a adesão ao regime de medicação, porque a adesão passa a não só depender do paciente, mas também da confiabilidade e disponibilidade da pessoa que o ajuda e o relacionamento entre eles. Os pacientes que optam por ser medicados em estabelecimentos de saúde também estão sujeitos a maior risco de não adesão devido as possíveis dificuldades de mobilidade, seja por limitações físicas, seja por transporte, ou ambos (COX; STONE, 2006). Apesar das dificuldades com a terapia com injetáveis, a adesão ao tratamento pode ser melhorada quando os pacientes administram suas próprias medicações (SAUNDERS et al., 2010).

A mudança de papéis pessoais ou profissionais devido ao EM pode afetar dramaticamente os pacientes. A ideia de perder a capacidade de ser produtivo e perde sua autonomia pode ser assustador. Além disso, a disparidade entre o que os pacientes querem realizar e o que eles podem realizar dentro dos limites impostos pela doença podem leva-los a pensamentos da insuficiência e desespero, que podem conduzi-los à depressão (SAUNDERS et al., 2010). Pacientes que se encontram em atividade e em situação econômica favorável são conduzidos a uma melhor aderência. A ociosidade e a instabilidade profissional quando enfrentadas pelo paciente de EM podem transformar-se em uma barreira à aderência (SAUNDERS et al., 2010).

A percepção de uma pior na qualidade de vida em decorrência da doença ficou fortemente associada a não adesão ao tratamento. Muitas vezes o paciente não percebe a melhora ou estabilização da doença. Ao contrário de outros tratamentos medicamentosos em doenças crônicas, não há nenhum marcador específico para determinar se o tratamento está funcionando de forma ideal. Sem esse feedback em tempo real, o paciente não tem a certeza de que sua adesão afeta a evolução da doença (SAUNDERS, 2010).

Apenas 10% dos pacientes considerados aderentes ao tratamento trocaram de imunomodulador enquanto que entre os pacientes não aderentes o percentual subiu para 40,6% ficando acima do percentual encontrado em estudo realizado com 152 pacientes, na cidade de São Paulo, onde a taxa de migração ficou

em 31,57% (JORDY et al., 2008). Esses dados revelam a importância da adoção da prática da autoadministração, já que aqueles que adotam tal prática são mais aderentes ao tratamento.

Sendo assim, a equipe de referência contribui para criar condições para que os pacientes possam explicitar suas dúvidas e dificuldades. A educação sobre as técnicas da autoadministração das medicações prescritas e sobre o que o paciente pode razoavelmente esperar da terapia, e da própria EM, é uma estratégia fundamental para manter a adesão ao tratamento e deve ser um processo contínuo. Além disso, o valor do regime e a importância de adesão têm de ser reforçados repetidamente construindo assim comportamento de colaborativo por parte do paciente (COSTELLO, K.; KENNEDY, P.; SCANZILLO, J., 2008).

11 CONCLUSÃO

Os pacientes que possuíam menor idade, maior escolaridade e permaneciam em exercício das atividades acadêmicas e/ou profissionais demonstraram maior adoção da prática da autoadministração dos imunomoduladores. Os fatores clínicos não demonstraram associação positiva ou negativa para a adoção da prática, devendo-se considerar que, em nosso grupo de estudo maior parte dos pacientes possuíam baixo comprometimento físico e/ou cognitivo em decorrência da doença.

Na análise da associação entre a prática da autoadministração de imunomoduladores e a terapêutica medicamentosa os pacientes que administravam suas próprias medicações perdiam menos doses do seu medicamento, resultando em uma maior adesão ao tratamento. A permaneciam em exercício das atividades acadêmicas e/ou profissionais e o menor impacto dos sinais e sintomas da doença na qualidade de vida dos paciente também demonstraram associação positiva para a aderência ao tratamento. Houve menor taxa de migração de imunomodulador entre os pacientes aderentes, o que sinaliza menor índice de falha terapêutica.

Estes resultados podem ser úteis para identificar e entender melhor os fatores associados à adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pessoas com Esclerose Múltipla, como também para desenvolver intervenções com evidências científicas para diminuir as barreiras relacionadas à adesão, adaptando as estratégias às características das pessoas e ao contexto dos serviços que prestam assistência a pessoa com a doença, respeitando a autonomia e a individualidade de cada paciente.

As dificuldades em realizar tarefas próprias da idade devido às limitações físicas impostas pela doença levam muitas vezes o paciente a ociosidade e a inatividade. Sendo assim, é de fundamental importância inseri-lo no planejamento e execução das atividades relacionadas ao seu tratamento. Este estudo sugere que os pacientes que não fazem autoadministração de imunomoduladores devem ser encorajado a incorporarem a prática da autoadministração, através do esforço contínuo de implementação de estratégia para a adoção de tal prática por parte do paciente de EM, o que resultara em maior adesão ao tratamento e consequentemente menores chances de falha terapêutica.

REFERÊNCIAS

BEARD S, HUNN A, WIGHT J. Treatments for Spasticity and Pain in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Health Technol Assess* 2003;7(40).

BECKER, J.; FROHLICH. A.C.; GOMES I. Novas drogas para o tratamento de esclerose múltipla. Fascículo 10. BCTRIMS- Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa de Esclerose Múltipla; 2012.

BENSA, C. et al. Recommendations for the detection and therapeutic management of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):785-94.

BEJARANO, B. et al. Computacional classifiers for predicting the short-term course of multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2011;7:11:67.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466>.

BRASIL.IBGE. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira 2012.ibge. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico de diretrizes e terapêuticas - esclerose múltipla. Portaria no 493, de 23 de setembro de 2010. Brasília: República Federativa do Brasil, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico de diretrizes e terapêuticas - esclerose múltipla. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Brasília: República Federativa do Brasil, 2015.

BRITO, A. M; SZWRCWLD, C. L.; CASTILHO, E. A. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS: Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2001. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 52, n. 2, p. 86-92, 2006.

CÂMARA, N.A.A.C. Adesão ao tratamento medicamentoso em portadores de esclerose múltipla. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Fortaleza, 2012.

CERQUEIRA, A.C.R.; NARDI, A.E. Depressão e esclerose múltipla: Uma visão geral. *Rev Bras Neurol*, v. 47, n. 4, p.11-16, 2011.

COSTELLO, K.; KENNEDY, P.; SCANZILLO, J.. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *The Medscape Journal of Medicine*, v. 10, n. 9, p. 225, 2008.

COX, D.; STONE, J.. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, v. 38, n. 3, p. 167-171, 2006.

DASGUPTA R, FOWLER CJ. Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Drugs* 63 (2): 153-166, 2003.

DE RIZO MORALES, R. et al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 65, n. 2-B, p. 454-460, 2007.

DEVONSHIRE, A, V. et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, v.18, n. 9,p.69-77, 2011.

EVANS, C. et al. "Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review." *Neuroepidemiology*. 2013; 40 (3): 195-210. doi: 10.1159/000342779.

FERREIRA, M. L. B. et al..Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de Referência do hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq. Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 62, n. 4, p.1027-1032, 2004.

FINKELSZTEJN, Alessandro et al. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 72, n. 2, p. 104-106, 2014.

FRAGOSO, Y.D; BROOKS, J.B.B..The prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. *Arq. Neuropsiquiatr*, 2012;70(7):559-563.

FRAGOSO, Y.D; PEREIRA, M. Prevalence of multiple sclerocis in the city Santos. São Paulo. *Rev. Brazil. Epidemiol*. v. 10, p. 479-482, 2007.

FOSTER, P.C; BENETT, A.M; OREM, E..D. IN: GEORGE JB..Teorias de enfermagem: os fundamentos à pratica profissional [tradução de Ana Maria Vasconcellos Thorell]. 4a ed. Porto Alegre (RS):ARTMED; 2000.375 p. p. 83-101.

FRENANDEZ, O. et al..Adherence to InterferonBeta -1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain. *PLoS ONE*, v. 7, n. 5, 2012.

GAINOTTI G. Measures of cognitive and emotional changes in multiple sclerosis and underlying models of brain dysfunction. *J Neurol Sci*. Jun 2006;245(1-2):15-20.

HEMMER, B; ARCHELOS, J.J.; HARTUNG, H.P. New concepts in the immunopathogenesis of the Multiple Sclerosis. *Nature Reviews*.2002;3:291-301

HOHLFELD, R. "Gimme five": future challenges in multiple sclerosis. *ECTRIMS Lecture 2009.Multiple Sclerosis*. 2010;16(1):3-14.

JIN, J. G. E. et al. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 4, p. 269-286, 2008.

JORDY, S. S., TILBERY, C. P., & FAZZITO, M. M. (2008). Immunomodulator therapy migration in relapsing remitting multiple sclerosis: a study of 152 cases. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66(1), 11-14.

KLAUER, T.; ZETTL, U. K. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *JNeuro*, v. 255, suppl. 6, p. 87-92, 2008.

KOFFMAN, J. et al. Progression, Symptoms and Psychosocial Concerns among Those Severely Affected by Multiple Sclerosis: A Mixed-Methods Cross-Sectional Study of Black Caribbean and White British People. PLoS ONE, v. 8, p.1-9, 2013.

KURTZKE J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, 1983;33(11):1444-52.

LANA-PEIXOTO M.A, FROTA E.R, CAMPOS G.B, MONTEIRO L.P. Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. Arq Neuropsiquiatr, 2012 Feb;70(2):102-7.

LÉON, J. et al. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. Lancet Neurology, v. 4, p.556–66, 2005.

LIMA E.P. HVG, LANA-PEIXOTO M.A. Heterogeneidade Neuropsicológica na Esclerose Múltipla. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2008;21(1):100-9.

TEPAVCEVIC D.K et al. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 14 (8):1131-1136, 2008.

MACHADO, S. (Org.). Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clínicas, tratamento da fase aguda. In: Recomendações esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma. 2012:13-30

MENDES, M.F. et al. Tratamento de sintomas da Esclerose Múltipla. In: Machado S (Org.). Recomendações esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma. 2012:63-90.

MENDES, M. F. Avaliação neuropsicológica na esclerose múltipla: interferência da fadiga e principais correlações. Tese (Doutorado). São Paulo. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 2001.

MELCON, M.O. et al. Towards establishing MS prevalence in Latin-America and the Caribbean. Mult Scler J. 2013;19(2):145-152.

MILLER, D. M.; ALLEN, R. Quality of Life in Multiple Sclerosis: Determinants, Measurement, and Use in Clinical Practice, Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 10, p. 397–406, 2010.

MITCHELL, A. et al.; Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. Lancet Neurology, v. 4, p. 556-566, 2005..

MORALES, R. R et al..Nívea de Macedo Oliveira Morales et al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. Arq Neuropsiquiatr., v. 65, n. 2-B, p. 454-460, 2007.

MORIN, E..A cabeça bem-feita: repensar a reforma, reformar o pensamento. Tradução: Eloá Jacobina). 8. Ed. Rio de Janeiro:Bertrand Brasil. 2003, 128 p.

NOGUEIRA, L.A.C et al. Tradução e adaptação transcultural da Multiple Sclerosis Walking Scale - 12 (MSWS-12) para a língua portuguesa do Brasil. Cad. Saúde Pública. v.28 n.5. p.998-1004. 2012

OBRELI-NETO, P. R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. Rev. Bras. Farm, v. 93, n. 4, p. 403-410, 2012.

OPARA, J. A.; JARACZ, K.;BROLA,W. Quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life*, v. 3, n.4, p. 352-358, 2010

OREM DE. *Nursing: concepts of practice*. 4th ed. NewYork: McGraw-Hill; 1995. 385 p. p. 91-117.

PAIVA, F.F.S; ROCHA A.M; CARDOSO L.D.F. Satisfação profissional entre enfermeiros que atuam na assistência domiciliar. *Rev Esc Enferm USP*. v.45 n.6, p.1452-8, 2011.

PATTEN SB, METZ LM.Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis:an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial.*Mult Scler* 2001;7:2438

PEDRO, L., RIBEIRO, J.L.P. Implicações da situação profissional na qualidade de vida em indivíduos com Esclerose Múltipla. In: *Actas do VII Simpósio Nacional de Investigação em Psicologia*, 5, 2010 Braga. Anais. Braga: Universidade do Minho, 2010, p.1286-1294.

PHILLIPS, J. T. et al..An open-label, multicenter study to evaluate the safe and effective use of the single-use autoinjector with an Avonex® prefilled syringe in multiple sclerosis subjects. *BMC neurology*, v. 11, n. 1, p. 126, 2011.

POLMAN, CH et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*; 2011; 69:292–302.

POORJAVAD M, DERAKHSHANDEH F, ETEMADIFAR M, et al. (2010) Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 16(3): 362–365.

REGACHARY, D.A; LIN, T.L. *O Guia prático para neurologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2005.

ROCHE, L. et al.A Guide to Best Practice - Multiple Sclerosis Specialist Nursing in Ireland. Dublin: Irish Network of Multiple Sclerosis Nurses, 2012:3-39.

RUIZ, M.D.L.. Esclerose Múltipla. Abordaje de enfermería. In:Viguera CC (Org.). *Formación Avanzada para los Cuidados de Enfermería en la Esclerose Múltipla*. Madrid: Scientific Communication Management. 2004. p. 57-74.

SANTOS, E. C.; YOKOTA, M.; DIAS, N. F. R..Esclerose Múltipla: estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais. *Arq Neuropsiquiatria* ; v. 65, n. 3-B, p. 885-888, 2007.

SAUNDERS, C. et al. Factors that influence adherence and strategies to maintain adherence to injected therapies for patients with multiple sclerosis.*Journal of Neuroscience Nursing*, v. 42, n. 5, p. S10-S18, 2010.

SCALFARI, A. et al. The naturalhistory of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt7):1914-29.

SMEDALA, T. et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with health-related quality of life and physical performance. *European Journal of Neurology*, v. 18, p. 114-120, 2011.

SMELTZER, S. C., et al. Brunner&Suddarth. Tratado de Enfermagem MédicoCirúrgica.

12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011. v. 4.

TEIXEIRA, C. A. C. Características clínicas e epidemiológica de 146 pacientes com esclerose múltipla acompanhados na cidade de Fortaleza, CE, Brasil, entre os anos 1979 e 2010. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

TILBERY, C. P. et al. Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras-experiência em 118 casos. Rev Neurocienc, v. 17, p. 220-5, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2013. Geneva: World Health Organization, Multiple Sclerosis International Federation. 2013. 8-11 p.

APÊNDICE A**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO****CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS****PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO****QUESTIONÁRIO SOBRE FATORES ASSOCIADOS À PRÁTICA DA
AUTOADMINISTRAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Nome: _____

1. Idade: _____

2. Procedência: _____

3. Raça/Cor: ☐ branca ☐ pardo ☐ negro ☐ _____4. Sexo: ☐ feminino ☐ masculino5. Escolaridade: ☐ fundamental ☐ ensino médio ☐ superior6. Ocupação: ☐ estudante ☐ trabalhado ☐ aposentado ☐ benefício ☐ do lar

7. Data do diagnóstico: _____

8. Forma clínica da EM: ☐ SR ☐ SP ☐ PP ☐ PS

9. EDSS: _____

10. Alterações de marcha: ☐ sim ☐ não11. Alterações motoras em membros superiores: ☐ sim ☐ não

12. Medicação em uso:☐ Acetato Glatirâmer (SC) 20mg☐ Betainterferona 1a: 44 mcg, (SC)☐ Betainterferona 1a: 30 mcg, (IM)☐ Betainterferona 1b: 250 mcg, (SC)**13. Mudou de medicação durante o tratamento:** ☐ sim ☐ não**14. Quem administra:**☐ autoadministra ☐ enfermeiro ☐ familiares ☐ outros _____**15. Reações adversas:**☐ dor ☐ hiperemia ☐ equimose ☐ febre ☐ fadiga☐ prostração ☐ mialgia ☐ asma ☐ cefaléia☐ outros _____**16. Você deixou de tomar a injeção mesmo que apenas por um dia no último mês?**☐ Sim ☐ não**17. quantifique o impacto negativo dos sinais e sintomas da EM na sua qualidade de vida?**☐ Pouco ☐ médio ☐ muito

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde - CCS

Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “**FATORES ASSOCIADOS À PRÁTICA DA AUTOADMINISTRAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.**”, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) **ALEX BERNARDO DA SILVA**, residente e domiciliado na Rua São Domingos Sávio, 129 - Recife/PE, CEP: 52080-020 - Telefone: (081) 987292527 e e-mail: alexsilvarecife@hotmail.com e está sob a orientação de: Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior - Telefone: (081) 9961.9678, e-mail: luiz.ataide@terra.com.br

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: O objetivo desta dissertação será investigar quais fatores sociodemográficos, clínicos e relacionados à terapêutica medicamentosa influenciam na adoção da prática da autoadministração de imunomoduladores em pacientes de EM e se tal prática resulta em benefício ao tratamento. Será aplicado um questionário para coleta de dados. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através de preenchimentos de questionários citados anteriormente, ficarão armazenados em pastas de arquivo do computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos. Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A) Eu,

_____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “**AUTOADMINISTRAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**”, como voluntário (a).

ANEXO A

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) Escore Característica Score Total (EDSS, KURTZKE), 1983.

0 Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)

1.0. Sem incapacidade (1 SF grau 1)

1.5. Sem incapacidade (2 SF grau 1)

2.0 Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outro grau 0 ou 1)

2.5 Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outro grau 0 ou 1)

3.0 Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outro grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outro grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.

3.5 Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)

4.0 Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)

4.5 Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1SF grau 4, outros 0 ou 1)

5.0 Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)

5.5 Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)

6.0 Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)

6.5 Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)

7.0. Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)

7.5. Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)

8.0. Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)

8.5. Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)

9.0 Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)

9.5 Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)

10.0 Morte por esclerose múltipla

ANEXO B

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos		UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	---	---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AUTOADMINISTRAÇÃO DE IMUNOMODULADORES EM PACIENTES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.

Pesquisador: alex bernardo da silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46308215.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.134.877

Data da Relatoria: 01/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, sob orientação do prof dr. Luis Ataíde Júnior.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar pacientes portadores de Esclerose Múltipla quanto aos fatores sociodemográficos e uso de imunomoduladores. O estudo será realizado a partir do banco de dados da pesquisa A IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DE ENFERMEIROS JUNTO AO PACIENTE DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, aprovada sob o CAAE nº0109.0.102.000-11 sob a guada da pesquisadora ROBERTA DA PAZ MELO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de dados secundários, não haverá contato direto com os pacientes, apenas com vídeos e prontuários. Os riscos referem-se ao vazamento de informação, mas os pesquisadores demonstram estarem cientes e prevenidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam os termos de autorização de uso de dados e termo de confidencialidade. Além destes, há

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81) 3136-9588

E-mail: cepccc@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.134.877

a folha de rosto e os CV dos pesquisadores. Todos os documentos necessários estão presentes.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está **APROVADO** para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

ARTIGO DE REVISÃO

Uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla: revisão de literatura

Using magnetic resonance spectroscopy for the differential diagnosis of Optic Neuromyelitis to Multiple Sclerosis: literature review

Alex Bernardo da Silva¹, Luiz Ataíde Júnior²

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brasil.

1. Enfermeiro, Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Médico, Docente do Programa Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Endereço para correspondência:

Alex Bernardo da Silva

Rua. São Domingos Sávio, 129. CEP 52080-020, Recife-PE, Brasil.

Email: alexsilvarecife@hotmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla. **MÉTODO:** Foram realizadas buscas nas seguintes bases de artigos: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Foram utilizados artigos de 2005 até 2015. Os descritores utilizados para a presente revisão da literatura foram: Neuromielite Óptica, Esclerose Múltipla e Espectroscopia de Ressonância Magnética em português e inglês. **RESULTADOS:** Dos 09 artigos encontrados, 05 foram selecionados: 04 usaram espectroscopia de ressonância magnética para determinar se o dano oculto pode ser detectado no tecido aparentemente normal do cérebro (substância branca) em pacientes de Neuromielite óptica e/ou Esclerose Múltipla e 01 usou a espectroscopia de ressonância magnética avaliar biomarcadores metabólicos para o diagnóstico de Neuromielite óptica e Esclerose Múltipla. **CONCLUSÕES:** Os estudos demonstraram que a espectroscopia de ressonância magnética é uma promissora ferramenta o diagnóstico diferencial de Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla.

Palavras-chave: Neuromielite Óptica; Esclerose Múltipla; Espectroscopia de Ressonância Magnética

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate the use of magnetic resonance spectroscopy for the the differential diagnosis of neuromyelitis optica for Multiple Sclerosis **METHODS:** Searches were carried out in the following article databases: Virtual Health Library (VHL), Regional Library of Medicine (BIREME), Latin American Literature in Health Sciences (LILACS) and Online Search System and Medical Literature Analysis (MEDLINE). 2005 articles were used until 2015. The descriptors used for this literature review were: Neuromyelitis Optica, Multiple Sclerosis and "Magnetic Resonance Spectroscopy **RESULTS:** Of the 09 articles found, 05 were selected: 04 used spectroscopy MRI to determine if the concealed damage can be detected in apparently normal brain tissue (white matter) in patients with neuromyelitis optica and / or Multiple Sclerosis and 01 used magnetic resonance spectroscopy to assess metabolic biomarkers for diagnosing sclerosis and optic neuromyelitis multiple. **CONCLUSIONS:** The study demonstrated that magnetic resonance spectroscopy is a promising tool for the differential diagnosis of Optic Neuromyelitis for Multiple Sclerosis.

Keywords: Neuromyelitis Optica; Multiple Sclerosis; Magnetic Resonance Spectroscopy

INTRODUÇÃO

A Neuromielite Óptica (NMO) é considerada uma doença desmielinizante. O conceito da doença tem sido alterado ao longo da última década, deixando de ser considerada um subtipo de Esclerose Múltipla (EM) para ser diagnosticada como uma doença própria, tendo curso clínico diferenciado, além de prognóstico e tratamento diferentes em relação à EM^{1,2,3,4}. Diante deste quadro é necessário que o critério de diagnóstico seja claro e que novas ferramentas sejam utilizadas para que não haja engano ou retardo do início do tratamento, o que pode trazer prejuízos irreparáveis ao paciente.

A NMO ou Doença de Dévick é uma doença idiopática rara, grave, que envolve predominantemente nervos ópticos e a medula espinhal. Principais características clínicas são a perda visual, paraparesia ou tetraparesia, perda sensorial e disfunção do esfíncter^{1,2,3,4}. É doença desmielinizante inflamatória envolvendo preferentemente os nervos ópticos e medula espinhal, locais onde existe maior número de canais de água (aquaporina 4), alvos de auto-antígenos NMO-IgG recentemente apontados como biomarcadores da doença. Embora estes anticorpos possam estar presentes em aproximadamente 10-20% dos casos de EM, sua positividade é dado a favor do diagnóstico de NMO⁵.

Anteriormente considerada doença monofásica, hoje sabe-se que a recorrência pode ocorrer em 70% dos casos⁶. Em 2006, os critérios diagnósticos de NMO foram revisados e incluem pelo menos 2 dos seguintes eventos: lesão medular extensa na RM, acometendo mais de 3 segmentos vertebrais; lesões na RM de crânio que não preenchem critérios para EM; NMO-IgG positivo^{6,7}.

Atualmente, admite-se também o novo conceito de “espectro NMO” incluindo portadores de mielite longitudinalmente extensa e neurite óptica bilateral e recorrente, mas que não preenchem completamente os critérios de NMO. Esta condição clínica ocorre seja por não haverem surtos medulares e ópticos ou quando o marcador biológico está ausente. A NMO tem menor prevalência que a EM, porém é mais frequente em populações asiáticas e afrodescendentes. O prognóstico, em virtude de maior número e gravidade dos surtos e pior resposta ao tratamento na fase aguda resulta em sequelas neurológicas incapacitantes⁶. Em séries brasileiras, a mortalidade varia entre 9 e 50%, principalmente em decorrência de insuficiência respiratória associada à mielite transversa longitudinalmente extensa⁸. No tratamento,

os imunomoduladores utilizados como modificadores do curso da doença na EM, como observado com o interferon beta, não conseguiram alterar as taxas de recaída na NMO e, em alguns casos, houve até piora do número de surtos⁹.

No diagnóstico laboratorial, a detecção do anticorpo anti-AQP4 é realizada por diversos métodos, prevalecendo nas séries brasileiras a imunofluorescência indireta com Critérios diagnósticos de NMO Critérios necessários: Neurite óptica; Mielite transversa; Critérios de suporte: pelo menos 2 dos seguintes: 1- Lesão medular extensa na RM, acometendo mais de 3 segmentos vertebrais; 2- Lesões na RM de crânio que não preenchem critérios para EM; 3- NMO-IgG positivo 34 sensibilidade de cerca de 64% e especificidade de 41%¹⁰. Em séries internacionais, com diferentes metodologias, a sensibilidade varia entre 60 e 86% e especificidade entre 79 e 100%, particularmente nos casos recorrentes¹¹.

A EM é uma doença autoimune, desmielinizante e crônica do Sistema Nervoso Central ocorrendo mais comumente em adultos jovens. É condição complexa e heterogênea que envolve diversas fases fisiopatológicas, às vezes sobrepostas. O processo inflamatório inicia-se através de infiltrado linfocitário resultando em desmielinização. Nas fases iniciais, este mecanismo é transitório ocorrendo depois fase de reparo acompanhada de remielinização.

Por conta desses mecanismos a doença é caracterizada por disfunções neurológicas multifocais decorrentes de lesão em qualquer local do neuroeixo, mas que em geral se resolvem. Ao longo da evolução da doença, em virtude da perpetuação dos mecanismos inflamatórios com liberação de citocinas, iniciasse neurodegeneração havendo lesão axonal definida clinicamente pela não recuperação completa de déficits neurológicos, resultando em diversas incapacidades funcionais^{12,13}.

Os critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de EM foram revistos e recentemente publicados. Usam-se informações da anamnese e exame neurológico para caracterizar a presença de surtos, bem como imagens de RM confirmando a disseminação das lesões no tempo e espaço. Nesta revisão, os critérios diagnósticos passaram a incluir exames de neuroimagem e auxílio laboratorial representado por pesquisa de bandas oligoclonais e aumento dos níveis de IgG no líquido em relação ao sangue, com a finalidade de demonstrar síntese intratecal de imunoglobulina.

Na revisão diagnóstica, além dos critérios clínicos, o estudo das imagens do encéfalo e medula espinhal por RM permite evidenciar processo inflamatório e lesões

em estruturas do SNC sem tradução clínica, facilitando as exigências para preenchimento dos critérios diagnósticos. A RM é capaz de mostrar disseminação no tempo e espaço e excluir diagnósticos alternativos, podendo até mesmo prescindir da exigência de novo surto clínico, como sugerido pela revisão dos Critérios de McDonald¹⁴ em 2010. A utilização da RM visa o diagnóstico precoce com alta sensibilidade e especificidade, com a finalidade de se iniciar precocemente o tratamento.

Clinicamente, os parâmetros LCR e de imagem MR e dados histopatológicos sugerem que a substância branca aparentemente normal (SBAN) pode ser afetada no EM, mas não em pacientes com NMO^{1,2,3,4}. No aspecto imunológico, a descoberta do acometimento dos canais de água do sistema nervoso central (aquaporina) por um autoanticorpo, chamado anti-AQP4, também foi crucial para que a doença fosse vista de forma diferenciada⁵.

Atualmente, a mais aceita ferramenta de diagnóstico biológico disponível para distinguir NMO de EM é a auto-anticorpos do soro específico que tem como alvo aquaporina 4, mas sua sensibilidade é baixa⁵. É necessário que novas ferramentas de diagnóstico sejam utilizadas para que o diagnóstico de NMO seja estabelecido de forma rápida e segura para que as intervenções corretas sejam realizadas o mais breve possível reduzindo assim o avanço rápido da doença.

MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de artigos: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Foram utilizados artigos de 2005 até 2015. Os descritores utilizados para a presente revisão sistemática da literatura foram: Neuromielite Óptica, Esclerose Múltipla e Espectroscopia de Ressonância Magnética em português e inglês. Os critérios de inclusão foram: ter como abordagem principal o uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial entre a NMO e a EM com texto completo disponível. Os critérios de exclusão: artigos de revisão de literatura e reflexões teóricas.

RESULTADOS

Dos 09 artigos encontrado 05 foram selecionados segundo os critérios de inclusão; 04 usaram espectroscopia de ressonância magnética para determinar se o dano oculto pode ser detectado no tecido aparentemente normal do cérebro (substância branca) em pacientes de NMO e/ou EM e 01 usou a espectroscopia de ressonância magnética avaliar biomarcadores metabólicos para o diagnóstico de Neuromielite Óptica e Esclerose Múltipla (Quadro 1).

Quadro - 1. Caracterização dos estudos que reportam ao uso da espectroscopia de ressonância magnética para o diagnóstico diferencial da Neuromielite Óptica para Esclerose Múltipla.

Autores, ano (país)	Objetivo	Métodos	Resultados
Bichueti et 2008 dezembro (Brasil)	Avaliar o N-acetilaspato/creatina (Naa/Cr) da substância branca aparentemente normal (SBAN) em 16 pacientes com NMO em comparação com controles saudáveis.	Foi realizada ressonância magnética do cérebro (MRI) e espectroscopia de ressonância magnética (MRS) de 16 pacientes com NMO e em comparação com a mesma faixa etária controles saudáveis.	(SBAN) Naa / Cr não mostrou diferença estatística entre pacientes e o grupo controles ¹
Aboul-Enein et al, 2010 (Áustria)	Testa a hipótese de que o SBAN em NMO é normal.	Foram estudados prospectivamente oito pacientes com NMO e 8 controles saudáveis, os coeficientes de N-acetilaspato/creatina (Naa/Cr) e colina foram medidos por imagem de desvio químico com um espectroscopia de H-MR operando a 3T.	O padrão metabólico da SBAN dos pacientes com NMO não mostrou nenhuma diferença em comparação com o grupo controles ²
De Seze et al, 2010 (FRANÇA)	Neste estudo foi avaliar as anormalidades metabólicas na SBAN de pacientes NMO	Os autores avaliaram 24 pacientes (17 mulheres e sete homens, com idade média de 44,6 anos). Os pacientes foram comparados com 12 indivíduos saudáveis.	Os parâmetros estruturais e metabólicos não fugiram da normalidade em relação ao grupo controle ³ .
Pichiecchio et al, 2012 (Itália)	Determinar se o dano oculto pode ser detectado no tecido aparentemente normal do cérebro de um pequeno grupo de pacientes com NMO utilizando uma	Oito NMO (faixa etária 44-58 anos, sexo: feminino) e sete controles saudáveis de mesma idade e sexo foram incluídos.	Os parâmetros estruturais e metabólicos não mostraram anormalidades em substância branca aparentemente normal de pacientes com NMO ⁴ .

	abordagem MRI multiparamétrico		
Moussallieh et, 2014 (França)	Avaliar a acurácia diagnóstica de perfis de biomarcadores metabólicos	Foram adquiridas espectros de soro (47 MS, 44 NMO e 42 controles)	A análise da 'H-NMR espectroscópica evidenciou dois metabolitos originários provavelmente de astrócitos, o cilo-inositol e acetato, como biomarcadores séricos promissores de MS e NMO, respectivamente ⁵ .

DISCUSSÃO

A hipótese de que sítios de substância branca aparentemente normais em pacientes de EM estão na verdade envolvidos no processo degenerativo é resultante de estudos que demonstraram que apesar de apresentarem-se sem alterações nos exames de imagem, histologicamente estão comprometidos. Em contrapartida a literatura defende o não envolvimento da substancia branca aparentemente normal na fisiopatologia da NMO, reservando para o acometimento dos canais de água do sistema nervoso central (aquaporina) nas regiões periventriculares e perimedulares evidenciados nos exames de imagem o papel histológico do processo degenerativo^{1,2,3,4}.

A relação N-acetilaspartato/creatina (Naa/Cr) em substância branca aparentemente normal de pacientes com EM é alterada para além de placas, sugerindo perda axonal cedo, e se correlaciona com deficiência clínica. As lesões cerebrais não típicas de EM foram descritos na NMO, e correspondem aos sítios cerebrais de aquaporina. Na EM N-acetilaspartato/creatina (Naa/Cr) em substância branca aparentemente normal é freqüentemente diminuída e a um aumento da colina, diferentemente dos pacientes de NMO que apresentam o mesmo equilíbrio metabólico dos controles saudáveis. Tal constatações ter impacto sobre a diferenciação entre MS e NMO^{1,2,3,4}.

A busca de novos biomarcadores para NMO é necessária já que auto-anticorpos do soro específico que tem como alvo aquaporina 4, tem uma sensibilidade é baixa. Ao realizar análise do soro por espectroscopia de ressonância magnética

evidenciou-se dois metabolitos originários provavelmente de astrócitos, cito-inositol e o acetato como biomarcadores séricos promissores para a MS e NMO, respectivamente. Em 87,8% dos pacientes com EM o cito-inositol apresentou-se em alta de 0,15 a 3 vezes, em comparação com os controles e em 74,3% dos pacientes com NMO, acetato cresceu de 0,4 a 7 vezes, em comparação com os controles. Abriu-se a possibilidade do uso destes dois metabólitos para discriminar NMO de EM (sensibilidade, 94,3%; especificidade, 90,2%)⁵.

Apesar dos achados promissores como o não envolvimento da substância branca aparentemente normal e as alterações metabólicas que sugerem marcadores específicos, a NMO ainda envolve mecanismos desencadeantes desconhecidos. Avançar nas pesquisas e respaldar em evidências faz-se necessário para que dispúnhamos de um arsenal de elementos que nos possibilitem a chegar a um diagnóstico preciso.

Conclusão

O uso das técnicas convencionais e avançadas de RM em pacientes com NMO, associado a novos estudos histopatológicos, tem ajudado a esclarecer a fisiopatologia da doença e a melhor classificá-la dentro do espectro das doenças desmielinizantes. Embora haja carência de estudos, este estudo demonstra a espectroscopia de ressonância magnética como uma promissora ferramenta analítica para determinar o diagnóstico diferencial de NMO para EM.

REFERÊNCIAS

- 1 Bichuetti, D. B. ; Rivero, R. L. M. ; Oliveira, E. M. L. ; Oliveira, D. M. ; Amorin de Souza, N. ; Nogueira, R. G. ; ABDALA, N. ; Gabbai, A.. White matter spectroscopy in neuromyelitis optica. *Journal of Neurology* (Print). v. 255, p. 1895-1899, 2008.
- 2 Aboul-Enein F; Krssák M; Höftberger R; Oração D; Kristoferitsch W. Diffuse white matter damage is absent in neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol*; 31 (1): 76-9, 2010
- 3 de Seze J1, Blanc F, Kremer S, Collongues N, Fleury M, Marcel C, Namer IJ. Magnetic resonance spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):409-11. doi: 10.1136/jnnp.2008.168070.
- 4 Pichiecchio A1, Tavazzi E, Poloni G, Ponzio M, Palesi F, Pasin M, Piccolo L, Tosello D, Romani A, Bergamaschi R, Piccolo G, Bastianello S. Advanced magnetic

resonance imaging of neuromyelitis optica: a multiparametric approach. *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):817-24. doi: 10.1177/1352458511431072. Epub 2011 Dec 19.

5 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum antibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-2112.

6 Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107- 14.

7 Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BR. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485- 1489.

8 Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 429-435

9 Axtell RC, Raman C, Steinman L. InterferonBeta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 2011; 32(6): 272-7.

10 Adoni, Lino AM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2-B):295-297

11 Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F. Antiacquaporin 4 antibodies detection by different techniques in meuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2009; 15: 1153-1163.

12 Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*, 2008372: 1502–17.

13 Lynch MA, Mills KH. Immunology meets neuroscience – Opportunities for immune intervention in neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(1):1-10.

14 Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*; 2011; 69:292–302.

15 Moussallieh FM1, Elbayed K, Chanson JB, Rudolf G, Piotto M, De Seze J, Namer IJ. Serum analysis by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy: a new tool for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(5):558-65