

## Perfil descritivo de esclerose múltipla com início até os 16 anos nos pacientes de um centro de referência do estado de São Paulo

*Descriptive profile of multiple sclerosis starting until the age of 16 in the reference center of the state of São Paulo*

Yára Dadalti Fragoso<sup>1</sup>, Joseph Bruno B. Brooks<sup>2</sup>, Tiago Martins dos S. Leal<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o perfil de pacientes com esclerose múltipla iniciada até os 16 anos de idade no litoral do estado de São Paulo, Brasil.

**Descrição dos casos:** Análise retrospectiva das características dos pacientes que tiveram o episódio inicial de esclerose múltipla até os 16 anos. Nesta situação encontravam-se nove meninas e quatro meninos (7,1% da população total de esclerose múltipla da região). A idade média por ocasião do diagnóstico foi de 13,9 anos (variação entre 8 e 16), sendo a média atual de 19,5 anos (12 a 28). A apresentação inicial da doença foi: ataxia (quatro casos), neurite óptica (dois), motora cortical (dois), sensitiva cortical (dois), distonia (dois) e esclerose múltipla medular (um). Todos os pacientes iniciaram com a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla e dois deles, atualmente, apresentam a forma progressiva secundária.

**Comentários:** A esclerose múltipla com início até os 16 anos precisa ser adequadamente registrada e discutida entre pediatras, neurologistas e neuropediatras. Poucos médicos têm bom conhecimento desta condição e a demora no diagnóstico e no tratamento pode ter consequências devastadoras para essas crianças e adolescentes.

**Palavras-chave:** esclerose múltipla; crianças; adolescentes; sistema nervoso.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the profile of patients with multiple sclerosis starting at or before the age of 16 in the coastal region of the state of São Paulo, Brazil.

**Cases description:** Retrospective analysis of the characteristics of patients who presented the initial episode of multiple sclerosis at or before the age of 16. There were nine girls and four boys in this situation (7.1% of the total population with multiple sclerosis in such area). The average age at diagnosis was 13.9 years old (ranging from 8 to 16), and the current average age is 19.5 years old (12 to 28). The initial presentation was: ataxia (four cases), optic neuritis (two), cortical motor (two), cortical sensitive (two), dystonia (two), and spinal cord multiple sclerosis (one). All patients started with the relapsing-remitting form of the disease, and two of them now present a secondary progressive course.

**Comments:** Multiple sclerosis with onset at or before the age of 16 needs to be properly registered and discussed among pediatricians, neurologists, and neuropediatricians. Very few doctors have good knowledge about this condition, and delay in diagnosing and treating may have devastating consequences for the future of these children and adolescents.

**Key-words:** multiple sclerosis; children; adolescents; nervous system.

Instituição: Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (Unimes), Santos, SP, Brasil

<sup>1</sup>Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade de Aberdeen; Professora Titular de Neurologia da Unimes, Santos, SP, Brasil

<sup>2</sup>Neurologista pela Academia Brasileira de Neurologia; Médico Especialista do Centro de Referência em Esclerose Múltipla da DRS-IV, Santos, SP, Brasil

<sup>3</sup>Pediatra no Departamento de Neuropediatria do Hospital Guilherme Álvaro; Médico do Centro de Referência em Esclerose Múltipla da DRS-IV, Santos, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Yára Dadalti Fragoso

Rua da Constituição, 374 – Vila Nova

CEP 11015-470 – Santos/SP

E-mail: yara@bsnet.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 15/10/2011

Aprovado em: 16/12/2011

## Introdução

O diagnóstico de esclerose múltipla (EM) em crianças e adolescentes está se tornando cada vez mais comum<sup>(1)</sup>. No entanto, informações sobre o tema não têm sido desenvolvidas na mesma velocidade, pois faltam estudos caracterizando o perfil dos casos de EM na infância e na adolescência. Não existem estudos clínicos específicos para drogas modificadoras da doença em crianças e as observações são geralmente obtidas por meio de avaliações retrospectivas de séries de casos<sup>(2)</sup>. Até a realização do presente estudo, os efeitos do tratamento farmacológico da EM foram estudados adequadamente somente no contexto da doença do adulto. Algoritmos de diagnóstico e tratamento de crianças com EM apenas agora estão começando a ser preparados pelos maiores grupos de estudos<sup>(3-6)</sup>.

No Brasil, a recomendação geral é seguir as diretrizes de diagnóstico e tratamento propostas por grupos estrangeiros, uma vez que apenas um estudo nacional prévio de EM de início precoce foi publicado<sup>(7)</sup>. Exceto por este estudo, realizado na região Nordeste do Brasil, pouco se sabe sobre a apresentação clínica, a incapacidade, a evolução, a adesão ao tratamento e o controle da doença em crianças e adolescentes brasileiros. A proposta do presente trabalho foi contribuir para o estudo da EM iniciada até os 16 anos, apresentando dados de 13 pacientes que estavam em seguimento no Centro de Referência de EM na região litorânea do estado de São Paulo.

## Descrição do caso

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes).

Dos 182 portadores de EM registrados no Centro de Referência de EM para a região litorânea do estado de São Paulo, a doença se iniciou até os 16 anos em 13 pacientes, cujos dados foram obtidos dos registros médicos. Uma consulta extra foi organizada para possibilitar obter dados que não estivessem presentes no prontuário médico. A incapacidade foi avaliada de acordo com a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)<sup>(8)</sup>, medida clássica na avaliação de incapacidade da EM, e varia de zero (normal) a dez (morte pela doença).

A forma clínica da doença foi classificada, segundo Lublin e Reingold<sup>(9)</sup>, como EM remitente-recorrente (EMRR), EM secundariamente progressiva (EMSP) ou EM primariamente progressiva (EMPP). A maioria dos casos de EM se inicia na forma RR<sup>(9)</sup> e a progressão para uma forma secundária

acontece ao longo dos anos. A EMRR é caracterizada por surtos de desmielinização, indicativos de atividade da doença.

As drogas modificadoras da doença para estes pacientes foram acetato de glatirâmer (Copaxone<sup>®</sup>, TEVA Pharmaceuticals, Israel) ou interferon beta [1b subcutâneo (Betaferon<sup>®</sup>, Bayer-Schering, Germany), 1a subcutâneo (Rebif<sup>®</sup>, Merck-Serono, Switzerland) ou 1a intramuscular (Avonex<sup>®</sup>, Biogen-Idec, USA)]. Esses medicamentos são fornecidos pelo Ministério da Saúde aos pacientes com EM que residam no Brasil, sob a classificação de medicamentos de uso excepcional e de alto custo.

Os dados foram extraídos pelos autores e inseridos em uma planilha Excel para análise essencialmente descritiva dos achados. Quando avaliações estatísticas se fizeram necessárias, os testes *t* de Student e de correlação foram utilizados, respeitando um intervalo de confiança de 95% e usando  $p \leq 0,05$  como limite dos valores significantes.

Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 1. Havia nove meninas e quatro meninos com diagnóstico de EM confirmado até os 16 anos. A idade média ao diagnóstico foi de 13,9 anos (variação de 8 a 16). A idade média atual à entrevista era de 19,5 anos (12 a 28). A principal apresentação inicial da doença foi: ataxia (quatro casos), neurite óptica (dois), manifestação motora cortical (dois), manifestação sensitiva cortical (dois), distonia (dois) e lesão medular (um). Todos os pacientes iniciaram com a forma EMRR e, atualmente, dois deles apresentam a forma progressiva da doença, classificada como EMSP.

O EDSS médio no momento do diagnóstico era 0,54 e, após seis anos de seguimento, sua média foi de 2,46. Durante tal período, os pacientes tiveram em média 4,7 surtos. A boa adesão ao tratamento foi observada em nove participantes. A melhor evolução da doença foi observada naqueles que foram tratados sempre pelo mesmo médico, com uma medicação e com o melhor perfil de adesão. Nesses pacientes, a média inicial do EDSS era 1,2 e, após cerca de seis anos de seguimento, tornou-se 0,9. Para indivíduos que mudaram de médico e de medicação mais do que uma vez, a média do EDSS atual é 4,5, em comparação ao valor inicial de 0,5. Um caso particular de baixa adesão e uso de todos os possíveis tratamentos disponíveis (no Brasil e no exterior) mostrou evolução nitidamente pior (EDSS inicial 0 e atual 8, após dez anos de doença). Levando-se em consideração aqueles que não aderiram ao tratamento e mudaram de médicos, houve uma chance 1,92 maior de pior evolução da doença no período de tempo estudado (IC95% 0,39–9,60).

**Tabela 1** - Dados clínicos e demográficos de 13 pacientes com esclerose múltipla cuja doença se iniciou aos 16 anos ou antes. Incapacidade foi avaliada pela escala expandida de incapacidade (EDSS)<sup>(6)</sup>, variando de zero (normal) a dez (morte pela doença)

Gênero	Idade no diagnóstico	Idade atual	Apresentação clínica inicial	Grau de incapacidade no diagnóstico	Número de surtos	Grau atual de incapacidade	Adesão ao tratamento
M	8	12	Ataxia	0	7	5	Sim
F	12	13	Cortical sensitivo, multifocal	0	3	0	Sim
F	13	14	Distonia	0	2	0	Sim
M	14	23	Cortical motor, multifocal	0	7	4,5	Não
F	14	15	Distonia	0	3	0	Sim
F	14	24	Cortical motor, multifocal	0	3	1	Sim
F	14	24	Ataxia	1	8	8	Não
M	14	23	Medula	6	2	2,5	Sim
F	14	15	Ataxia	0	2	0	Sim
M	15	23	Cortical sensitivo	0	3	1	Não
F	15	17	Neurite óptica	0	4	2	Sim
F	16	22	Neurite óptica	0	12	4	Sim
F	16	28	Ataxia	0	5	4	Sim

M: masculino; F: feminino

## Discussão

A prevalência de EM na cidade de Santos foi calculada em 15,54/100.000 habitantes<sup>(10)</sup>. Embora este cálculo tenha sido realizado apenas em Santos e não nos municípios vizinhos, espera-se que a prevalência na região não seja muito diferente. O número de casos atualmente diagnosticados e registrados no Centro de Referência de EM para a região litorânea do estado de São Paulo é de 182 pacientes, dos quais 7,1% receberam o diagnóstico até os 16 anos. Tal porcentagem de casos com início precoce da EM (antes dos 18 anos) é comparável aos dados de 10% descritos na recente revisão de Tenenbaum<sup>(5)</sup>, aos de 3 a 10% descritos por Ghezzi<sup>(4)</sup> e aos de 10% observados em Recife, Brasil<sup>(7)</sup>. De fato, se a prevalência observada nas cidades de Santos e Recife for passível de reprodução em todo o Brasil, pode haver cerca de 2.000 a 3.000 crianças com EM neste país. Esse fato por si só já justificaria diretrizes nacionais para diagnóstico e tratamento dessas crianças e adolescentes. É também interessante observar que, apesar da relativa baixa prevalência de EM na população brasileira em relação a outros países, a porcentagem de pacientes muito jovens parece ser a mesma.

A razão entre meninas e meninos na presente população foi 1,5:1, semelhante àquela descrita por Ferreira *et al*<sup>(7)</sup>. Por outro lado, uma clara predominância de sintomas cerebelares

foi observada como apresentação inicial da EM nas crianças e adolescentes do presente estudo (30,7%), enquanto Ferreira *et al* observaram predominância de sintomas motores no momento da instalação da doença (38,7%).

O diagnóstico diferencial da EM nesta idade precoce é diferente daquele para indivíduos mais velhos e as recomendações para um diagnóstico preciso foram estabelecidas pelos critérios de McDonald, modificados em 2010<sup>(11)</sup>. Verificar se estes critérios são totalmente aplicáveis no Brasil é um ponto que aguarda confirmação. Uma vez que o diagnóstico tenha sido estabelecido, não existe motivo para postergar o tratamento<sup>(5)</sup>. No presente estudo, uma nova perspectiva foi enfatizada, mostrando que os pacientes que mantêm o mesmo médico e a mesma medicação apresentam melhores resultados.

Poderia se argumentar que, nestes casos, os melhores resultados simplesmente se deveram ao fato de a doença não ser tão agressiva. É possível que pacientes com mais surtos tenham a tendência de consultar outros médicos e mudar de medicamentos visando obter melhores resultados. No entanto, o número de surtos foi semelhante entre os dois grupos ( $p=0,27$ ). Embora um maior número de casos seja necessário para chegar a conclusões, parece que o diagnóstico e o tratamento precoces, bem como a persistência com o médico e com o tratamento, levaram a melhores resultados nestes pacientes. Esse ponto pode ser particularmente importante

quando pais de crianças e adolescentes com EM avaliam o sucesso terapêutico e podem ter expectativas irreais.

O diagnóstico e o tratamento precoces da EM são igualmente importantes para adultos, crianças e adolescentes<sup>(12)</sup>. A doença tem um curso progressivo e incapacitante. Os medicamentos disponíveis para o tratamento da EM conseguem apenas retardar a incapacidade, mas não curam a doença. Além disso, embora seja mais notável com os novos agentes terapêuticos, tanto as drogas mais antigas quanto as mais novas usadas no tratamento da EM têm um perfil de eventos adversos que deve ser levado em consideração<sup>(13)</sup>.

Apesar do potencial discutido de milhares de crianças com EM no Brasil, o país não tem recomendações específicas de tratamento. Porém, essa não é uma falha de nosso país. Pouquíssimas são as regiões do mundo que têm diretrizes específicas para EM pediátrica<sup>(2,14)</sup>, em um momento em que novas e potentes drogas estão sendo lançadas no mercado. Na verdade, o Brasil ainda não tem uma base de dados para

registro dos casos, que permitia aprender mais pelo seguimento das crianças enfermas.

A necessidade de tratamento adequado e a boa adesão na EM<sup>(15)</sup> são cruciais para alterar o curso devastador da doença e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes<sup>(16,17)</sup>. Pediatras alertas para a possibilidade de a EM ocorrer na infância e na adolescência serão capazes de suspeitar do diagnóstico. O presente trabalho objetivou exatamente alertar a comunidade pediátrica para tal condição. Programas específicos de treinamento sobre as doenças crônicas inflamatórias não infecciosas na residência médica têm sido sugeridos para aumentar a capacidade do diagnóstico correto<sup>(18)</sup>.

Por fim, em relação ao uso de diferentes formulações de interferon beta ou de acetato de glatirâmer nestes casos, não é possível fazer comparações com relação ao sucesso terapêutico. A presente série de casos é muito pequena para que se faça tal análise.

## Referências bibliográficas

1. Chitnis T, Krupp L, Yeh A, Rubin J, Kuntz N, Strober JB et al. Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011;29:481-505.
2. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011;26:675-82.
3. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:217-28.
4. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenburg M et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler* 2010;16:1258-67.
5. Tenenbaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:633-40.
6. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol* 2011;7:109-22.
7. Ferreira ML, Machado MI, Dantas MJ, Moreira AJ, Souza AM. Pediatric multiple sclerosis: analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq NeuroPsiquiatr* 2008;66:665-70.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) advisory committee on clinical trials of new agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
10. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10:479-82.
11. 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.
12. Ross AP, Thrower BW. Recent developments in the early diagnosis and management of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2010;42:342-53.
13. Mangas A, Coveñas R, Geffard M. New drug therapies for multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:287-92.
14. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68 (Suppl 2):S7-12.
15. Thannhauser JE, Mah JK, Metz LM. Adherence of adolescents to multiple sclerosis disease-modifying therapy. *Pediatr Neurol* 2009;41:119-23.
16. Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life* 2010;3:352-8.
17. Mowry EM, Julian LJ, Im-Wang S, Chabas D, Galvin AJ, Strober JB et al. Health-related quality of life is reduced in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010;43:97-102.
18. Makhani N, Banwell B. Noninfectious central nervous system inflammatory disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:91-4.