

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



Captura-recaptura como método epidemiológico a aplicar à Esclerose Múltipla

João Carlos Correia de Sá

Orientador: Prof. Doutor José Manuel Mourão Cabral Ferro

Co-Orientador: Prof. Doutor Xavier Montalban

Medicina

Neurologia

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 28 de Janeiro de 2014.

Orientadores

Prof. Dr. José Manuel Ferro

Hospital de Santa Maria, Lisboa

Prof. Dr. Xavier Montalban

Hospital Universitário Vall d'Hebron; Barcelona

À memória do meu pai

À minha mãe, à Lucília, à Ana Isabel e à Maria Teresa

Aos meus doentes

“Contente-se cada um de crescer dentro da sua espécie; contente-se cada um de crescer dentro da esfera do talento que Deus lhe deu e logo conhecerão todos, que tem bênção cada um no seu elemento”

Padre António Vieira

Índice

Orientadores.....	v
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvii
Lista de acrónimos	xix
Agradecimentos	xxi
Prólogo	xxiii
Resumo	1
Summary	3
Enquadramento do tema da Dissertação	5
Hipóteses	7
Resenha Histórica	8
Imunologia.....	9
Formas de Evolução Clínica e Critérios Diagnósticos da Doença.....	12
Formas de Apresentação Clínica	12
Diagnóstico.....	14
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	14
Sinais e Sintomas.....	19
A Avaliação da incapacidade no doente com EM	21
<i>DISABILITY STATUS SCORE (DSS)</i>	22
<i>EXPANDED DISABILITY STATUS SCORE (EDSS)</i>	22
<i>MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE MEASURE (MSFC)</i>	25
OUTRAS ESCALAS PARA AVALIAR INCAPACIDADE NOS DOENTES COM EM.....	26
Epidemiologia.....	27
METODOLOGIA DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS APLICADOS À EM	28
Métodos de captura-recaptura	30

ALGUNS CONCEITOS	30
COMO SE APLICA A METODOLOGIA DE CAPTURA-RECAPTURA?.....	30
A Epidemiologia da EM	35
PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	35
CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DA EM	42
PREVALÊNCIA DA EM NOS ESTADOS UNIDOS, CANADÁ E AMÉRICA LATINA	42
A PREVALÊNCIA DA EM NA ÁSIA	43
PREVALÊNCIA DA EM EM ÁFRICA E NO MÉDIO ORIENTE.....	43
PREVALÊNCIA DA EM NA AUSTRÁLIA E NOVA ZELÂNDIA.....	44
PREVALÊNCIA DA EM NA EUROPA	45
A EM na Península Ibérica	49
EPIDEMIOLOGIA DA EM EM ESPANHA	50
<i>Estudos de Epidemiologia Descritiva</i>	50
<i>Estudos de Epidemiologia Analítica e de Epidemiologia Genética</i>	56
EPIDEMIOLOGIA DA EM EM PORTUGAL	56
Estudo realizado em Santarém: primeiro estudo de base populacional em Portugal.	
Um contributo pessoal.....	60
A ESCOLHA DO LOCAL. PORQUÊ O CONCELHO DE SANTARÉM?.....	60
<i>Localização e acessibilidade do concelho de Santarém</i>	61
<i>Características da população residente</i>	63
<i>Evolução sócio-demográfica</i>	63
<i>Estrutura Sanitária e Organização local dos cuidados de saúde</i>	66
MÉTODO.....	68
<i>Tipo de Estudo</i>	68
<i>Objectivos</i>	68
<i>Metodologia Seguida</i>	68
<i>Operacionalização e duração do estudo</i>	70

RESULTADOS.....	71
<i>Casos de EM e taxa de prevalência no concelho de Santarém.....</i>	<i>76</i>
<i>Análise das variáveis da coorte de doentes com EM.....</i>	<i>81</i>
COMENTÁRIOS.....	96
Captura-Recaptura. Nova Metodologia a aplicar à epidemiologia descritiva da EM.	98
PREÂMBULO	98
Métodos de captura-recaptura aplicados à epidemiologia da EM. Dados da literatura	100
A UNIDADE DE SAÚDE SETENTRIONAL A DA ARS DE LISBOA E VALE DO TEJO.....	102
A REGIÃO GEOGRÁFICA DO ESTUDO. CENTROS DE SAÚDE DA UNIDADE SETENTRIONAL A.....	105
<i>Centro de Saúde de Benfica.....</i>	<i>106</i>
<i>Centro de Saúde de Pontinha.....</i>	<i>107</i>
<i>Centro de Saúde de Odivelas.....</i>	<i>109</i>
METODOLOGIA E OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO	109
<i>Tipo de Estudo.....</i>	<i>109</i>
<i>Objectivos.....</i>	<i>110</i>
<i>Identificação e Captura de casos.....</i>	<i>110</i>
<i>Critérios de Diagnóstico e Residência.....</i>	<i>112</i>
<i>Metodologia de captura-recaptura.....</i>	<i>113</i>
<i>Fontes de informação.....</i>	<i>113</i>
<i>Cálculos de captura-recaptura.....</i>	<i>116</i>
<i>Estimativa da completitude dos dados.....</i>	<i>117</i>
RESULTADOS.....	117
<i>Taxa bruta de prevalência na área geográfica de influência dos três CS (Odivelas, Benfica e Pontinha).....</i>	<i>120</i>

<i>Caracterização da coorte de doentes da área de influência dos Centros de Saúde de Odivelas, Benfica e Pontinha:</i>	124
RESUMO COMPARATIVO DOS RESULTADOS DOS DOIS ESTUDOS DEDICADOS À EPIDEMIOLOGIA DA EM EM PORTUGAL.....	144
Discussão.....	147
ESTUDO DE PREVALÊNCIA NO CONCELHO DE SANTARÉM.....	147
<i>Resumo dos Resultados</i>	147
<i>Pontos fortes e limitações do estudo</i>	149
<i>Implicações</i>	149
CAPTURA-RECAPTURA, MÉTODO APLICADO À EPIDEMIOLOGIA DA EM.....	150
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO REALIZADO EM TRÊS CS DA UNIDADE A DA ARS DE LISBOA.....	150
<i>Resumo dos resultados</i>	150
<i>Pontos fortes e limitações do estudo</i>	154
<i>Implicações</i>	155
<i>Conclusões</i>	155
Discussão Final.....	159
Publicações.....	161
Bibliografia.....	163
ANEXO 1.....	205
ANEXO 2.....	207
ANEXO 3.....	210
ANEXO 4.....	213

Índice de figuras

Figura 1 – <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS).....	23
Figura 2 – Significado clínico da Escala EDSS	24
Figura 3 – Lago exemplificativo de captura-recaptura.....	31
Figura 4 – Distribuição global da prevalência de acordo com o postulado de Kurtzke	36
Figura 5 – Saga Viking séc. VIII-XI.....	40
Figura 6 – Resumo dos principais estudos de prevalência na Europa	48
Figura 7- Concelho de Santarém	62
Figura 8 – Evolução populacional no município de Santarém.....	65
Figura 9 – Distribuição de casos por freguesia	79
Figura 10- Média de idades dos casos de EM, por sexo.....	82
Figura 11 - Distribuição por estado civil dos casos de EM e comparação com a população portuguesa com mais de 18 anos (INE censo de 1991).	83
Figura 12 – Distribuição dos casos de EM por grau de escolaridade	85
Figura 13 - Distribuição dos casos de EM por grupos profissionais CIP-88.....	86
Figura 14 - Percentagens de activos e reformados por grupo profissional.....	88
Figura 15 - Idade provável do surto inaugural, por sexo	90
Figura 16 - Tempo médio de evolução da doença	91
Figura 17 – Distribuição por tipo de surto inaugural	92
Figura 18 - Forma de apresentação do surto inaugural	92
Figura 19 - Distribuição por forma evolutiva da EM	94
Figura 20 – EDSS média dos casos de EM, por sexo.....	95
Figura 21 – Localização geográfica das populações do estudo	103
Figura 22 – Cronograma do projecto.....	105
Figura 23 – Distribuição dos casos de EM por fonte analítica original e principal.	118
Figura 24 - Significado da dependência das fontes.....	120
Figura 25 – Taxas de prevalência brutas	121
Figura 26 - Distribuição dos casos de EM por hospital/consulta de seguimento – Unidade A.....	125
Figura 27 – Distribuição dos casos de EM por centros de saúde – Unidade A....	126
Figura 28 – Distribuição dos casos de EM por sexo (Santarém vs. Unidade A) ...	127

Figura 29 - Média de idades dos casos de EM por sexo – Unidade A	128
Figura 30 - Média de idades dos casos de EM na população do estudo de Santarém vs. Unidade A.....	128
Figura 31 – Distribuição dos casos de EM por estado civil (N=85) – Unidade A..	129
Figura 32 – Distribuição percentual por estado cível da população do estudo de Santarém vs. Unidade A.....	129
Figura 33- Distribuição dos casos de EM por grau escolaridade (N=85) - Unidade A	131
Figura 34 - Distribuição percentual por grau de escolaridade da população do estudo de Santarém vs. Unidade A.....	132
Figura 35 – Distribuição por grupo profissional	133
Figura 36 - Tempo médio global de evolução da doença (Santarém vs. Unidade A)	135
Figura 37 – Distribuição por tipo de surto inaugural (Santarém vs. Unidade A) ...	137
Figura 38 - Forma de apresentação do surto inaugural Unidade A;.....	137
Figura 39 – Distribuição dos casos de EM por forma evolutiva da doença – Unidade A.....	139
Figura 40 - Distribuição por grau de incapacidade (EDSS), Santarém vs. Unidade A	141
Figura 41 – Terapêuticas utilizadas nos doentes com formas recidivantes-remittentes e nos doentes com formas secundárias progressivas – Unidade A..	143

Índice de tabelas

Tabela 1 – Critérios de Poser	16
Tabela 2 – Critérios de McDonald (2001).....	17
Tabela 3 – Critérios de McDonald (2010).....	18
Tabela 4 – Sinais e sintomas;	20
Tabela 5 – Estudos de epidemiologia descritiva	55
Tabela 6 – Extensões do Centro de Saúde de Santarém	66
Tabela 7 –Casos identificados como não correspondendo a EM.....	72
Tabela 8 – Casos de EM residentes no concelho de Santarém (1 de Novembro 1998)	77
Tabela 9 – Taxas de prevalência de EM, por sexo e grupo etário	78
Tabela 10 – Fontes na identificação de casos	80
Tabela 11 – Distribuição dos casos por sexo e idade	81
Tabela 12 – Distribuição por estado civil dos doentes com EM e comparação com a população portuguesa com mais de 18 anos (INE censo de 1991);	83
Tabela 13 - Estrutura da população activa no Concelho de Santarém (1991-2001)	87
Tabela 14 – Doentes que migraram das suas freguesias de naturalidade para outras freguesias dentro do Concelho.....	89
Tabela 15 – Distribuição dos casos de EM por grau de incapacidade	95
Tabela 16 – Valores médios de EDSS (total e por sexo)	95
Tabela 17 - Tabela de contingência	114
Tabela 18 –Completitude dos dados (%), por fonte analítica	119
Tabela 19 – Completitude dos dados (%) por centro de saúde.....	119
Tabela 20 – Taxa bruta de prevalência de EM na área geográfica de influência dos três CS do estudo.....	122
Tabela 21 - Taxa de prevalência de EM ajustada, por grupo etário	123
Tabela 22 - Completitude dos dados por grupo etário	124
Tabela 23 – Nº de casos a residir há menos de 3 anos no local do estudo	131
Tabela 24 – Distribuição dos casos de EM da Unidade A e Santarém por grau de incapacidade	140
Tabela 25 – Valores médios EDSS	141

Tabela 26 –Terapêuticas aprovadas para o tratamento da EM recidivante-remitente	142
Tabela 27 – Tabela comparativa entre o estudo de Santarém e o Estudo da Unidade A.....	144
Tabela 28 – Tabela comparativa da população com EM de Santarém e da Unidade A	145
Tabela 29 - Classificação Internacional de Profissões – CITP-88	213

Lista de acrónimos

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

CIS – síndrome clínico isolado

CNPase – fosfodiesterase dos nucleóticos cíclicos

CR - Captura-recaptura

CS – Centro de Saúde

DSS – *Disability Status Score*

EAE - encefalomielite alérgica experimental

EDSS - *Expanded Disability Status Scale*

EM - Esclerose Múltipla

EV – endovenoso

HDS – Hospital Distrital de Santarém

HSM – Hospital de Santa Maria

IC – intervalo de confiança

ICAM – molécula de adesão intracelular

IFN - interferão

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IM - intramuscular

INE – Instituto Nacional de Estatística

IP – investigador principal

LCR – líquido cefalorraquidiano

MAG – glicoproteína associada à mielina

MBP – proteína básica de mielina

MHC – complexo major de histocompatibilidade

MOBP – proteína básica oligodendrocítica associada à mielina

MOG – glicoproteína oligodendrocitária da mielina

MSFC - *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure*

MSSS - *Multiple Sclerosis Severity Score*

NO – nevrite óptica

OSP - glicoproteína específica oligodendrocitária

PLP – proteína proteolipídica

PP – primária progressiva

PR – progressiva- recidivante

RM – ressonância magnética

RR - recidivante-remitente

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SP – secundária progressiva

SPEM – Sociedade Portuguesa de Doentes com EM

TNF – factor de necrose tumoral

Treg – T reguladores

VCAM – molécula de adesão vascular

Agradecimentos

A todos aqueles que modelaram o meu carácter como médico e como homem e, de uma forma ou de outra contribuíram para que este momento se concretizasse.

À Dr.^a Maria Helena Coelho, minha tutora durante o internato de neurologia neste hospital, que sempre me incentivou a ir mais longe nos meus objectivos. Ao Dr. António Magalhães, com quem comecei a trabalhar na clínica da esclerose múltipla e que teve o mérito de realizar aquele que, com todos os vieses e limitações de um estudo exclusivamente institucional, foi sem dúvida a primeira tentativa de calcular em Portugal uma taxa de prevalência da enfermidade.

A Óscar Fernández, pela amizade, força e exemplo. A Angel Sempere, pelas conversas tidas que contribuíram para a génese do estudo de captura-recaptura realizado na Unidade A. A Jesús de Pedro-Cuesta pela disponibilidade e incentivos recebidos.

A Xavier Montáiban por ter demonstrado inequivocamente que um Centro Ibérico pode ser líder mundial na clínica e investigação da esclerose múltipla. Ele com o seu labor guindou inequivocamente a esta posição o centro de esclerose múltipla do Hospital de Vall d'Hebron em Barcelona.

Ao Prof. Dr. José Ferro pela sua disponibilidade e rigor.

À Dr.^a Marta Valente pela ajuda na parte gráfica da dissertação e à Dr.^a Elizabete Fernandes, historiadora e amiga, o carinho e o entusiasmo com que me facultou dados históricos sobre o concelho de Santarém.

Ao Prof. Joaquim Ferreira e às Drs. Luísa Albuquerque e Raquel Gouveia, pela facilidade de acesso aos seus doentes com esclerose múltipla,

Aos Drs. José Maria Bravo Marques, José Vale e Ângela Valença por me terem permitido acesso aos seus doentes privados ou aos dados das suas consultas hospitalares.

Prólogo

Em 1990, ainda interno de Neurologia, tive a oportunidade de estagiar no *National Hospital* em Londres.

Regressado a Portugal, trazia no espírito dois desejos que esse estágio contribuiu para consubstanciar e que procurei concretizar nos anos seguintes, já especialista. Em primeiro lugar dedicar a minha actividade médica à clínica da esclerose múltipla, em segundo lugar realizar no país um estudo epidemiológico de base populacional para estimar a prevalência da doença.

O conhecimento científico existente na altura sobre a epidemiologia da doença estava dominado pelos postulados de Kurtzke que, de forma inequívoca, classificavam Portugal e os restantes países da Europa do sul, como regiões de baixa prevalência da doença, secundarizando assim, inevitavelmente, a prática clínica da doença nestes locais. A liderança na investigação e na experiência clínica desta enfermidade neurológica, parecia pertencer e ser disputada entre os centros neurológicos da Europa do norte e central e dos Estados Unidos e Canadá, onde a prevalência da doença era considerada alta.

Os neurologistas dos países do sul da Europa tinham um conceito diverso, fundamentado na experiência clínica quotidiana que lhes indicava que a esclerose múltipla estava longe de poder ser considerada uma doença rara nesta latitude.

Dedicaram-se assim com afinco e labor a contrariar estes postulados, demonstrando, mediante repetidos estudos epidemiológicos, os equívocos de Kurtzke.

Tenho um enorme orgulho em ter participado activamente nesta saga, dando um humilde contributo pessoal, ao provar, pela primeira vez, que Portugal é um país de prevalência média-alta da doença.

Fui neste percurso influenciado por Óscar Fernández, neurologista do Hospital Carlos Haya em Málaga, que sempre me entusiasmou a realizar o primeiro estudo de prevalência levado a cabo em Santarém, incentivando-me quando eu esmorecia face ao que me parecia ser um trabalho titânico quase impossível de concretizar.

Das conversas que tive com Angel Pérez Sempere emergiu o conceito da necessidade de utilizar metodologias epidemiológicas inovadoras que permitissem produzir resultados sobre a prevalência da doença utilizando menos recursos em tempo e dedicação pessoal. Surgiu assim a ideia de utilizar a metodologia de captura-recaptura num estudo de base populacional para estimar a prevalência da doença numa pequena região circunscrita.

Jésus de Pedro-Cuesta, neuro epidemiologista do Instituto Carlos III de Madrid, acreditou nesta minha ideia, acarinhou este trabalho e contribuiu para a sua concretização ao realizar todos os cálculos matemáticos e ajudando-me ainda a reflectir sobre o valor dos resultados obtidos.

É com muito orgulho que verifico que esta metodologia, começa, após a publicação do nosso estudo, a ser usada na epidemiologia da esclerose múltipla por outros autores, no intuito de corrigir dados de prevalência locais e identificar grupos etários onde a identificação de casos é claramente deficitária.

Esta dissertação apresentada aos cinquenta e quatro anos a esta Faculdade de Medicina, pode parecer um trabalho já extemporâneo. É verdade que uma actividade clínica intensa me afastou de concretizar mais cedo objectivos académicos que, contudo, sempre estiveram no meu horizonte de objectivos pessoais.

É impossível terminar sem focar o papel que o Prof. José Ferro teve neste projecto, acarinhando-o e tudo fazendo para que esta dissertação se tornasse uma realidade.

Se há algum mérito neste trabalho e esforço desenvolvidos só posso concluir com as palavras de Jonas Salk: “A melhor recompensa devida a um trabalho bem feito é a possibilidade de continuar a trabalhar”.

Resumo

Palavras-chave: esclerose múltipla, epidemiologia, prevalência, Portugal, captura-recaptura

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica do sistema nervoso central de etiologia desconhecida.

A grande variabilidade da frequência da doença foi reconhecida desde Charcot. Foi contudo John Kurtzke quem, em 1975, postulou que a prevalência da doença aumentava nos dois hemisférios com a latitude, sendo praticamente inexistente nas regiões equatoriais. Estes conceitos perduraram como verdades científicas indiscutíveis durante mais de duas décadas, classificando os países da Europa do sul, entre os quais Portugal, como regiões da baixa prevalência da doença.

Nos países do sul da Europa e nas ilhas do Mediterrâneo foram realizados nos anos oitenta e noventa elevado número de estudos epidemiológicos para aí determinar a prevalência da EM. Adoptaram estes estudos uma metodologia desenvolvida por Geoffrey Dean, que consiste em escrutinar uma região circunscrita, com uma população reduzida, durante um período de tempo considerável (quatro a cinco anos), utilizando todas as fontes de informação aí disponíveis.

As taxas brutas de prevalência de EM, assim apuradas foram muito superiores às estimadas por Kurtzke, tendo sido refutada a existência duma variação linear da prevalência da doença com a latitude nesta região do hemisfério Norte. Verificou-se contudo existir aqui grande variabilidade na prevalência da doença, com diferenças importantes e inexplicadas entre regiões geográficas vizinhas. Desta forma é importante continuar a realizar estudos epidemiológicos para estimar localmente a prevalência da EM. Para tal é contudo necessário adoptar novos métodos que possibilitem produzir resultados de forma mais rápida e económica.

Duas hipóteses estão subjacentes a esta dissertação: a primeira é que a prevalência da EM em Portugal é muito superior à anteriormente estimada por Kurtzke nos anos setenta e oitenta, situando-se actualmente em níveis de média e

alta prevalência (superiores a 50/100.000); a segunda é que a metodologia de captura-recaptura, importada das ciências biológicas, uma vez aplicada à epidemiologia da esclerose múltipla, pode produzir, de forma muito mais rápida e exequível, resultados fidedignos, substituindo assim, com vantagens óbvias, os morosos métodos clássicos até aqui adoptados nos estudos de base populacional realizados.

O trabalho conduzido no Concelho de Santarém entre 1994 e 1999 foi o primeiro estudo de base populacional realizado no país. Neste trabalho foi adoptada a metodologia clássica genericamente utilizada pelos investigadores do sul da Europa nos estudos de epidemiologia da EM aqui realizados. Apurou-se uma taxa bruta de prevalência de EM de 46,9 / 100.000 habitantes, número este classificável num intervalo de média-alta prevalência da doença.

Ulteriormente, em 2009, utilizando a metodologia de captura-recaptura, realizei um estudo epidemiológico inovador para estimar a prevalência da EM em 3 centros de saúde da Unidade A da Região Setentrional da ARS de Lisboa (Odivelas, Benfica e Pontinha), apurando-se respectivamente taxas brutas de prevalência de 53, 62,4 e 57,5 por 100.000 habitantes, valores estes que não diferem significativamente da prevalência estimada previamente no Concelho de Santarém.

Foi possível ainda estabelecer comparações entre variáveis demográficas e clínicas das populações de doentes identificadas nos dois estudos, que se revelaram muito semelhantes.

Pode-se concluir que Portugal é um país em que a prevalência da EM é actualmente muito superior ao que era anteriormente admitido, não diferindo substancialmente dos valores relatados no grande maioria dos países da Europa do sul e que a metodologia de captura-recaptura aplicada à epidemiologia da EM, em estudos de base populacional em pequenas populações, pode ser utilizada com grandes vantagens face aos estudos clássicos muito exigentes em tempo e dedicação.

Summary

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, prevalence, Portugal, capture-recapture.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, of unknown etiology.

The great variability in the frequency of the disease has been recognized since Charcot. However, it was John Kurtzke who, in 1975, postulated that the prevalence of the disease increased with latitude in both hemispheres and was practically nonexistent in the equatorial regions. These concepts have lasted as undisputed scientific truths for more than two decades, ranking the countries of southern Europe, including Portugal, as regions of low disease prevalence.

During the decade of 80's and 90's, a large number of epidemiological studies were conducted in southern Europe countries and Mediterranean islands, to determine the prevalence of MS. These studies have adopted a methodology developed by Geoffrey Dean, which consists of investigating a circumscribed region, with a small population, for a considerable period of time (four to five years), using all the sources of information available there.

The crude prevalence figures of MS, determined by this method, were much higher than those estimated by Kurtzke, having refuted the existence of a linear variation of disease prevalence with latitude in this region of the northern hemisphere. Nevertheless, it was found a great variability in prevalence of the disease, with significant unexplained differences between neighboring geographic regions. Thus, it is important to continue to carry out epidemiological studies to estimate the prevalence of MS at local level. However, to achieve that it is necessary to adopt new methods that allow the production of results in a faster and more economical way.

Two assumptions underlie this dissertation: the first is that the prevalence of MS in Portugal is much higher than previously estimated by Kurtzke in the seventies and

eighties, and actually stands at levels of medium and high prevalence (over 50/100.000); the second is that the capture-recapture method, imported from biological sciences, once applied to the epidemiology of MS, can produce, in a faster and feasible way, reliable results, thereby replacing, with obvious advantages, the time-consuming classical methods adopted so far in population-based studies.

The study conducted in the Santarém district, between 1994 and 1999, was the first population-based study done in Portugal. In this work, it was adopted the classical methodology generally used by researchers in epidemiological studies of MS performed in southern Europe. It was found a crude prevalence of 46,9 per 100.000 inhabitants, a number classifiable in a range of medium-high disease prevalence.

Subsequently, in 2009, using the capture-recapture methodology, I conducted an innovator epidemiological study to estimate the prevalence of MS of three geographically adjacent primary-care districts in Lisbon's Northern Health Area (Odivelas, Benfica e Pontinha). The crude prevalence figures obtained were respectively 53; 62,4 and 57.5 per 100.000 habitants, values that do not differ significantly from the previously estimated prevalence in the Santarém district.

It was also possible to establish comparisons between demographic and clinical variables of the patient populations identified in the two studies, which proved to be very similar.

It was concluded that Portugal is a country where the prevalence of MS is currently much higher than was previously admitted, not differing substantially from the values reported in most of the southern Europe countries, and that the capture-recapture methodology applied to epidemiology of MS, in population-based studies of small populations, can be used with great advantage, compared to the time consuming and demanding classical studies.

Enquadramento do tema da Dissertação

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica do sistema nervoso central de etiologia ainda desconhecida. Esta doença tem um curso clínico muito variável e capcioso. Atinge preferencialmente adultos jovens na segunda e terceira décadas de vida, é duas a três vezes mais frequente no sexo feminino e é potencialmente incapacitante (1).

A EM permanece ainda hoje uma doença enigmática de etiologia desconhecida. Existe uma grande variabilidade na distribuição geográfica mundial da enfermidade que permanece por elucidar. Nos Estados Unidos da América, Canadá e Europa a EM é, contudo, a primeira causa de incapacidade em adultos jovens por doença médica Neurológica (2-4).

Em 1975 John Kurtzke publicou dois artigos que iriam influenciar decisivamente, por mais de duas décadas, o conhecimento científico sobre a epidemiologia da EM (5, 6) . Verificou este investigador que os estudos de prevalência da EM até então realizados, permitiam concluir que a frequência da doença no globo tinha uma distribuição directamente relacionável com a latitude. Postulou, assim, Kurtzke, que a EM era praticamente inexistente nas regiões tropicais e equatoriais e uma doença rara nos países da Europa do sul e da bacia do Mediterrâneo. A prevalência era, pelo contrário, considerada por Kurtzke média nos países da Europa central e alta no norte da Europa. A mesma variação com a latitude era verificável no hemisfério sul.

A grande profusão de estudos realizados durante as décadas de oitenta e de noventa nos países do sul da Europa permitiu refutar os postulados de Kurtzke; constatou-se, contudo, existir uma grande variabilidade na frequência da doença, com diferenças consideráveis, encontradas por vezes entre regiões geográficas muito próximas, como é o caso das ilhas de Malta e Sicília no Mediterrâneo (2). Em várias regiões identificaram-se ainda importantes variações temporais na incidência da enfermidade (7).

Nos países da bacia do Mediterrâneo em geral e na península Ibérica em particular, os estudos realizados nas duas últimas décadas demonstraram, de

forma inequívoca, que a prevalência da EM era muito superior à anteriormente postulada. Até finais dos anos noventa, não havia em Portugal dados epidemiológicos sobre a prevalência da EM. A realização do primeiro estudo de base populacional para avaliar a prevalência da doença no concelho de Santarém, publicado em 2006 (8), veio colmatar esta importante lacuna, demonstrando que, também em Portugal, a frequência da doença havia sido previamente muito subestimada.

Nestes estudos foi aplicada uma metodologia desenvolvida por Geoffrey Dean (9), bem adaptada às incipientes estruturas sanitárias destes países do sul da Europa, que se revelou susceptível de coligir dados fiáveis. Esta metodologia, obriga, contudo, a um considerável investimento de tempo e esforço pessoal dos investigadores envolvidos. Presentemente existe uma nova era de desenvolvimento, com unidades de saúde informatizadas, providas com ficheiros de utentes actualizados. É assim possível desenvolver e validar novas metodologias adaptadas à epidemiologia da EM, em que os dados possam ser recolhidos e analisados de forma muito mais rápida, com maior efectividade e economia de recursos humanos e materiais.

Conhecer localmente a prevalência da EM continua a ser um imperativo, tanto mais necessário quanto é sabido que os custos com a doença aumentam significativamente, ano após ano, obrigando a uma cuidada planificação dos recursos a alocar à enfermidade. A doença é alvo de grande inovação terapêutica, tem um peso económico considerável e um enorme impacto social (10).

Hipóteses

Subjacente a esta dissertação há duas hipóteses nucleares:

- 1- Portugal é uma região do globo em que a prevalência da EM é muito superior ao que se estimava anteriormente, contrariando assim as previsões de John Kurtzke e todas as referências científicas existentes sobre este tema até final dos anos noventa, que incluíam o nosso país entre os locais de baixa prevalência da doença.
- 2- A metodologia de captura-recaptura, aplicada à estimativa da taxa de prevalência da EM, constitui um método exequível, susceptível de produzir resultados fidedignos num intervalo de tempo muitíssimo mais curto e com uma evidente economia de recursos em comparação com os métodos clássicos utilizados rotineiramente, nos estudos de base populacional realizados nos países da Europa do sul.

Resenha Histórica

É provável que, como descreve Medaer numa publicação em 1979 (11), Santa Ludovina de Schiedman (1380-1433) seja um dos primeiros casos descritos de EM. Esta santa padeceu duma doença crónica com exacerbações e remissões, atingindo visão, motricidade e dores paroxísticas (provável nevralgia do trigémio), cujos primeiros sintomas surgiram aos 15 anos após uma queda. O relato pessoal mais fidedigno, permitindo um fácil reconhecimento da doença é, contudo, o diário de Augusto d'Esté (1794-1848), neto ilegítimo do Rei Jorge III de Inglaterra e primo da Rainha Vitória, escrito entre 1822 e a sua morte em 1848 (12).

O médico escocês Robert Carswell (1793-1857) e o francês Jean Cruveilhier (1791-1874) descreveram, de forma independente, os aspectos anatomo-patológicos macroscópicos da EM. O Atlas de Carswell foi publicado em 1838 enquanto as ilustrações de Cruveilhier surgiram em 1841, mas têm a virtude de estarem correlacionadas com a descrição de casos clínicos (13).

Em 1863 Eduard Rindfleish (1836-1908), verificou que, consistentemente, existiam vasos sanguíneos no centro das placas, sendo o primeiro a descrever os infiltrados celulares perivasculares e a estabelecer uma etiologia inflamatória crónica para a EM (13), hipótese suportada e desenvolvida por James Dawson (1870-1927).

Os aspectos clínicos da doença foram bem explanados por Edmé Vulpian (1826-1887) que, em 1866 introduziu o nome "Sclerose en Plaque Disseminée" e sobretudo por Jean Martin Charcot (1825-1893) que, nas suas lições na Salpêtrière detalhou, em 1868, os aspectos clínicos da doença, reconhecendo-a já então como uma enfermidade evoluindo por episódios recorrentes sugestivos de envolvimento multifocal do sistema nervoso central (SNC), com total ou parcial recuperação. Um dos alunos de Charcot, Pierre Marie (1853-1940), reconheceu a grande variabilidade das apresentações sintomáticas da doença, os diferentes padrões clínicos de evolução e descreveu com detalhe os primeiros casos de formas progressivas primárias. Foi o primeiro a relatar a disfunção esfíncteriana e a disfunção sexual como sintomas frequentemente presentes na EM.

Marco importante na evolução do conhecimento sobre a EM é, sem dúvida, ainda a descoberta em 1941 por Elvin Kabat (1914-2000) da presença de bandas oligoclonais de imunoglobulinas, detectadas na imuno-electroforese do líquido dos doentes afectados.

O diagnóstico da doença e o conhecimento dos seus mecanismos biológicos foram revolucionados com o advento nas últimas décadas da ressonância magnética (RM). Inventada por Raymond Damadian, Paul Lauterbur e Peter Mansfield, foi introduzida na clínica da EM por Young em 1981, permitindo pela primeira vez visualizar lesões no SNC destes enfermos.

Imunologia

A EM é uma doença complexa imunomediada (14). Existem nestes doentes linfócitos T autorreactivos que podem ser activados quer por mecanismos de mimetismo molecular quer por superantígenos virais ou bacterianos. Estes linfócitos T autorreactivos activados libertam citocinas pro-inflamatórias tais como a interleucina 1 (IL-1), o factor de necrose tumoral α/β (TNF α/β) e o interferão γ IFN γ , susceptíveis de induzir o aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial dos vasos da barreira hematoencefálica - E-Selectina, molécula de adesão intracelular (ICAM-1) e molécula de adesão vascular (VCAM-1) – facilitando a união a ligandos de superfície celular e a penetração destas células activadas no SNC. Aqui macrófagos e micróglia apresentarão o antígeno ou antígenos causadores da doença, no contexto de expressão de MHC (complexo major de histocompatibilidade) classe II e de moléculas co-estimuladoras (15).

Não sabemos quais dos constituintes da mielina serão o antígeno ou antígenos alvo. Desconhecemos ainda se os antígenos que desencadeiam a resposta imunitária inicial serão os mesmos que a perpetuam. Moléculas potencialmente candidatas são (16): a proteína básica da mielina (*myelin basic protein*, MBP), a proteína proteolipídica (*proteolipidic protein*, PLP), a glicoproteína oligodendrocitária da mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG), a glicoproteína associada à mielina (*myelin associated glycoprotein*, MAG), a fosfodiesterase dos nucleótidos

cíclicos (2', 3'- *cyclic nucleotide 3'phosphodiesterase*, CNPase), proteína básica oligodendrocítica associada à mielina (*myelin associated oligodendrocytic basic protein*, MOBP), glicoproteína específica oligodendrocitária (*oligodendrocyte specific glycoprotein*, OSP) e, recentemente proteína Nogo-A.

Outros antigénios não mielínicos podem também ter um papel na resposta imunitária, tais como as proteínas α -B cristalina e S100 β , a transaldolase-H e mesmo os gangliosidos GM3 e GQ1b.

Nos mecanismos auto-imunes explicativos da doença tem sido tido em consideração sobretudo o papel desempenhado pelos Linfócitos CD4+ que se classificam de acordo com as citocinas produzidas em células Th1, Th2, e Th17. Os dados experimentais têm contribuído para considerar a EM resultante essencialmente duma resposta Th1. Recentemente foi identificado um novo fenótipo de diferenciação, caracterizado pela produção de IL-17. Estes linfócitos Th17 têm um papel pro-inflamatório importante e estima-se que possam contribuir para a resposta celular na EM (17).

Outras populações linfocitárias poderão estar implicadas, como é o caso dos linfócitos T CD8+ (células T citotóxicas, Tc), que, *in vitro*, têm um potencial destrutivo de oligodendrocitos, astrocitos e neurónios, podendo contribuir quer para a desmielinização quer para a perda neuronal.

Para além dos linfócitos agressores, há ainda que relevar o papel potencialmente patogénico de subpopulações de células reguladoras, que controlam a resposta imune. Várias populações têm sido identificadas destacando-se como mais bem conhecidas e com potencial etiopatogénico na EM os linfócitos T CD4+CD25+FoxP3+ (Treg). As células T reguladoras (Treg) podem desenvolver-se naturalmente no timo ou em resposta adaptativa a antigénios exercendo a acção reguladora quer por contacto directo quer por libertação de citocinas.

A imunidade humoral poderá desempenhar igualmente algum papel na etiopatogénese da EM. Já em 1959, Bornstein e cols.(18) demonstraram que, na desmielinização que ocorre em reacções inflamatórias, as imunoglobulinas têm um papel activo. É sabido que bandas oligoclonais de IgG (não detectáveis no soro)

são identificadas no líquido cefalorraquidiano (LCR) em mais de 95% dos doentes portadores (19) e bandas de IgM em cerca de 43% (20). Por outro lado há evidência de depósitos de Ig G e de mecanismos efectores mediados por anticorpos, nos bordos activos das placas de doentes com EM (21) e é detectável a expansão clonal de linfócitos B nestas placas activas (22).

Por outro lado ainda, é conhecido que a resposta imunitária e a inflamação geradas condicionam a libertação de moléculas potencialmente tóxicas para os oligodendrocitos e os neurónios (23). Os macrófagos e a microglia activados libertam proteína quinase, radicais livres, óxido nítrico, TNF α que promovem a peroxidação lipídica, a inibição da cadeia respiratória mitocondrial e de diversas enzimas intracelulares. O óxido nítrico terá ainda a propriedade de provocar bloqueio da condução neuronal. As células do sistema imunitário activadas produzem grandes quantidades de glutamato promovendo mecanismos de excitotoxicidade celular os quais, associados ao stress oxidativo, originam um aumento do Ca^{++} livre intracelular e intramitocondrial, levando ao colapso bioenergético das células e à morte celular. Outras moléculas ainda provavelmente implicadas neste processo incluirão o TNF β (linfotóxina indutora de apoptose) susceptível de causar a apoptose de oligodendrocitos, o sistema de perforina / granzina que leva ao aumento do cálcio intracelular e a calpaína que pode promover a degradação da mielina (24).

A EM é uma doença complexa e heterogénea. Recentemente foram descritos por Lucchinetti quatro padrões neuropatológicos (21). Dois deles (padrões I e II) têm semelhanças com as encefalomielites auto-imunes e os outros dois (III e IV) correspondem essencialmente a distrofias oligodendrocitárias. O padrão IV ocorre exclusivamente em formas primárias progressivas da doença. Os restantes padrões não têm correspondência com formas de evolução clínica e são encontrados quer nas formas clássicas de surto-remissão quer nas secundariamente progressivas, que corresponderiam assim a entidades com fisiopatologias distintas, sendo duas imunomediadas (I e II) e uma outra degenerativa, correspondendo a uma oligodendropatia primária (padrão III) provocada por um evento tóxico ainda desconhecido. Cada doente teria um padrão distinto. Apesar de serem apelativos, estes dados têm que ser olhados com

cuidado, pois baseiam-se num número reduzidos de cérebros de doentes autopsiados.

Interessa ainda sublinhar que a EM tem sido investigada essencialmente do ponto de vista duma doença inflamatória crónica. Recentemente, contudo, tem havido grande interesse sobre os mecanismos que levam à perda neuronal responsável pelos defeitos permanentes e irreversíveis e pela evolução progressiva que caracteriza a clínica das formas com mais longa duração (25-27).

Apesar das décadas de investigação neste domínio e dos avanços registados completo conhecimento dos mecanismos auto-imunes na EM parece ter ainda muitas lacunas a explorar. A grande dificuldade reside no facto de não haver um bom modelo experimental para a doença. A encefalomielite alérgica experimental (EAE) induzida em ratinhos é o modelo laboratorial comumente utilizado, mas os mecanismos imunológicos que lhe são subjacentes são muito mais simples e estão longe da complexidade observada na EM.

Formas de Evolução Clínica e Critérios Diagnósticos da Doença

Formas de Apresentação Clínica

A EM é uma enfermidade com uma evolução clínica marcada pela grande variabilidade. São reconhecidos vários padrões da doença que se caracteriza ainda pela grande diversidade de sinais e sintomas presentes e por um prognóstico a longo prazo muito imprevisível (28).

A EM é uma doença que, em mais de 85 % dos casos, evolui inicialmente por surtos (29). Denomina-se surto um episódio de sinais e sintomas neurológicos que se instalam e persistem por mais de vinte e quatro horas e com a duração máxima de quatro semanas (30). Os surtos manifestam-se quer por sintomas de novo, quer

pelo agravamento de sinais e sintomas pré-existent e, pela sua natureza, expressam frequentemente o atingimento multifocal do SNC.

Os surtos ocorrem com frequência muito variável, mas, em geral, a média é de um surto por ano nas fases iniciais da doença (30). Os sinais e sintomas podem remitir total ou parcialmente, deixando ficar sequelas definitivas. Esta fase da doença caracterizada por surtos de agravamento é denominada recidivante-remitente (*relapsing-remitting*, RR). Com o passar dos anos, os surtos tornam-se menos frequentes e um número considerável de doentes começa a experimentar um agravamento lentamente progressivo dos seus defeitos neurológicos. Este curso progressivo não é inevitável mas, quando presente, surge em média dez a quinze anos após o diagnóstico e é o grande determinante de incapacidade. Nas grandes séries de doentes com EM, estas formas, denominadas secundariamente progressivas (*secondary progressive*, SP), representam cerca de 30 % dos casos (28).

Para além deste padrão habitual com evolução inicial recidivante-remitente e eventual ulterior progressão, existem formas clínicas mais raras, correspondendo a cerca de 10 % dos doentes (28) com progressão inicial, sem surtos – formas primárias progressivas (*primary progressive*, PP). Mais raras ainda (cerca de 3%) são as formas clínicas com progressão inicial mas com surtos sobrepostos (28) denominadas progressivas-recidivantes (*progressive-relapsing*, PR).

Importa ter ainda em consideração o primeiro episódio clínico de desmielinização designado como síndrome clínica isolado (*clinical isolated syndrome*, SCI). Estes episódios inaugurais correspondem a mielopatias agudas incompletas (46%), a nevrites ópticas (NO) mono-oculares (21%), a quadros de desmielinização do tronco cerebral (10%) e a formas com apresentação multifocal (23 %) (31). Formalmente estes doentes não têm ainda um diagnóstico definitivo de EM, mas têm um risco elevado de evoluir nesse sentido.

O risco de desenvolver EM clinicamente definitiva (um segundo episódio clínico confirmado) aos 2 anos é de cerca de 45% (31-33); contudo se em vez dum novo episódio clínico forem considerados critérios imagiológicos, tais como a presença

de novas lesões, ou lesões captando contraste paramagnético em ressonâncias de crânio (RMs), 85% dos doentes cumprirão este desiderato num mesmo período de tempo (34, 35).

Diagnóstico

O diagnóstico de EM é essencialmente clínico e baseia-se na demonstração da presença de múltiplas lesões na substância branca do SNC (disseminação espacial) que surgem em tempos diferentes (disseminação temporal). Para tal é necessário recolher e conjugar os elementos da história e da observação com dados de exames complementares: neuro-imagem (RM do neuro-eixo), neurofisiologia (Potenciais Evocados Multimodais) e líquido (imunoelectroforese).

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Os primeiros critérios diagnósticos utilizados foram desenvolvidos por Allison em 1931, para serem aplicados a um estudo epidemiológico realizado por este autor no País de Gales (36). Allison usou apenas critérios clínicos, classificando os casos em típicos (disseminação espacial e temporal confirmada pela clínica), impossíveis de confirmar (episódio único, ou vários episódios clínicos sem alterações no exame objectivo) e duvidosos (episódios e clínica pouco sugestivos).

A partir dos anos cinquenta, o número crescente de estudos epidemiológicos tornou crítica a utilização de critérios de diagnóstico universalmente aceites por todos os neurologistas interessados na clínica e investigação da EM.

Allison e Millar em 1954 (37) criaram os primeiros critérios com ampla aceitação pela comunidade científica. Os casos foram classificados em definitivos, prováveis e possíveis. Uma vez mais os elementos de diagnóstico consistiam na história clínica e exame neurológico. O diagnóstico definitivo baseava-se na demonstração de história e observação típicas com evidência de disseminação temporal e espacial de lesões. Prováveis eram todos aqueles casos em que era apenas

patente a disseminação espacial e possíveis, todos os outros em que existiam pelo menos dois episódios separados no tempo, mas sem evidência clínica de disseminação espacial de lesões.

Em 1960 Schumacher liderou um painel de peritos tendo em vista a elaboração de novos critérios destinados a serem aplicados na prática clínica (38). Estabelece-se que o diagnóstico de EM só deverá ser feito de forma excepcional antes dos 10 e acima dos 50 anos, sendo a doença descrita como uma entidade evoluindo por episódios durando mais de vinte e quatro horas e temporalmente separados por um intervalo mínimo de trinta dias, com evidência de atingimento de pelo menos dois locais distintos da substância branca do SNC, na falta de melhor explicação para a clínica. A progressão foi definida claramente pela primeira vez como um agravamento de sinais e sintomas ocorrendo por um período superior a seis meses.

Rose e cols. em 1976 modificaram os critérios de Schumacher redefinindo EM provável e possível (39). Prováveis os casos com dois episódios distintos separados no tempo mas com sinais e sintomas evidenciando uma única localização no SNC (disseminação no tempo sem disseminação no espaço) ou, pelo contrário, um episódio único com uma observação desde logo consistente com um atingimento multifocal do SNC (disseminação no espaço sem disseminação temporal). EM possível aplicar-se-ia aos casos com dois ou mais episódios sugestivos da doença espaçados no tempo, mas sem sinais objectiváveis na observação.

McDonald e Halliday em 1977 (29) propuseram nova revisão de critérios de diagnóstico da EM. Introduziram o termo “EM provada” para designar aqueles casos com diagnóstico anátomo-patológico e precisaram o diagnóstico das formas progressivas denominando “formas progressivas prováveis” todas aquelas com evolução progressiva por mais de seis meses e exame neurológico demonstrando lesões disseminadas.

Esta coexistência de múltiplos critérios disponíveis, sem que um deles emergisse como consensual entre os neurologistas dificultou bastante a comparação de resultados de estudos epidemiológicos entretanto realizados.

Em 1983 Charles Poser presidiu a um comité de peritos que formulou novos critérios de diagnóstico (40) que, contrariamente a todos os anteriores, tiveram uma ampla e universal aceitação na comunidade científica e perduraram como padrão de diagnóstico da EM durante mais e duas décadas.

Os critérios de Poser incorporaram elementos de ordem clínica, paraclínica (potenciais evocados multimodais) e laboratoriais (imunoelectroforese do LCR), categorizando o diagnóstico de EM em definitivo e provável (Tabela 1)

Tabela 1 – Critérios de Poser

Categoria	Surtos	Evidência clínica	Evidência paraclínica	LCR IgG/BO
A. EM Clínicamente Definida • EMCD A1 • EMCD A2	2 2	2 1	e 1	
B. EM Definida com Apoio de Laboratório • EMDAL B1 • EMDAL B2 • EMDAL B3	2 1 1	1 2 1	ou 1 e 1	+ + +
C. EM Clínicamente Provável • EMCP C1 • EMCP C2 • EMCP C3	2 1 1	1 2 1	e 1	
D. EM Provável com Apoio de Laboratório • EMPAL D1	2			+

Em 1983 a RM não era ainda usada na prática clínica, pelo que os critérios de Poser não integram elementos de neuro-imagem. Pelo contrário, a partir dos finais dos anos oitenta, a RM do neuro-eixo tornou-se o exame de rotina a realizar quando um diagnóstico de EM é considerado.

O advento da RM e os aspectos extremamente sugestivos visualizados por esta técnica nos doentes com EM suscitou o desenvolvimento de vários critérios de diagnóstico (Paty, 1988; Fazekas, 1988; Barkhof, 1997; Tintoré, 2000; Swanton, 2006) baseados apenas em elementos imagiológicos estabelecendo correlações

com o diagnóstico formulado a partir da aplicação dos critérios de Poser (32, 41-45).

A aplicação destes critérios ganhou particular importância no diagnóstico dos episódios inaugurais da doença (CIS), uma vez que a prática clínica passou a consignar o início do tratamento nestas situações (42, 44). Importa contudo sublinhar que, estes casos não cumpriam os critérios de Poser, pelo que, formalmente, o diagnóstico de EM não podia ser formulado.

Criou-se assim a necessidade de rever, uma vez mais, os critérios diagnósticos da doença, integrando desta feita os elementos da RM. Tal desiderato foi concretizado em 2001 em Londres, com um novo consenso de peritos, liderado por Ian McDonald (46). A RM passou a ter um papel fundamental na confirmação da disseminação espacial e temporal das lesões. Mesmo na ausência de novo surto uma RM revelando novas lesões não identificadas em exame prévio constitui prova de disseminação temporal e permite o diagnóstico da doença (Tabela 2).

Tabela 2 – Critérios de McDonald (2001)

Clínica (Surto)	Lesões identificáveis	Dados adicionais para formular o diagnóstico de EM
2 ou mais	2 ou mais	Nenhum; a evidência clínica é suficiente (evidência adicional consistente com EM desejável)
2 ou mais	1	Disseminação no espaço por RNM ou LCR com BOs e 2 ou mais lesões na RNM consistentes com EM ou outro surto noutra localização
1	2 ou mais	Disseminação no tempo por RNM ou um segundo surto
1 (monosintomático)	1	Disseminação no espaço por RNM ou LCR com BOs e 2 ou mais lesões na RNM consistentes com EM e Disseminação no tempo por RNM ou um segundo surto
0 (progressão desde o início)	1	LCR com BOs e Disseminação no espaço por RNM com evidência de 9 ou mais lesões em T2 ou 2 ou mais lesões medulares ou 4-8 encefálicas e 1 medular ou PEVs positivos com 4-8 lesões na RNM ou PEVs positivos com menos de 4 lesões encefálicas mais 1 lesão medular e Disseminação no tempo por RNM ou progressão durante 1 ano

Os casos passam a ser classificados como “EM” e “não EM”, sendo abandonado o diagnóstico de “EM provável”.

Estes critérios foram já revistos em 2005 (47) e 2010 (48). Infelizmente Ian McDonald faleceu em 2003. A comissão de peritos decidiu manter o nome dos critérios em homenagem a este insigne neurologista.

A revisão de 2005 estabelece que uma lesão com captação de contraste paramagnético (gadólíneo) é equivalente a uma nova lesão e, por conseguinte, prova de disseminação temporal. Nesta revisão de critérios integram-se os dados da RM medular e redefine-se o diagnóstico das formas primárias progressivas da doença. A revisão de 2010 aponta como evidência de disseminação temporal e espacial uma RM realizada no momento dum episódio agudo que tenha lesões captantes e não captantes de gadólíneo.

Tabela 3 – Critérios de McDonald (2010)

Clínica	Dados adicionais necessários para formular o diagnóstico de EM
Dois ou mais surtos; evidência clínica objectiva de 2 ou mais lesões	Nenhum
Dois ou mais surtos; evidência clínica objectiva de 1 lesão	Disseminação no espaço por RNM ou Duas ou mais lesões sugestivas de EM na RNM e LCR com BOs ou Esperar outro surto que implique uma topografia diferente
Um surto; evidência clínica objectiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por RNM ou Segundo surto
Um surto; evidência clínica objectiva de 1 lesão (apresentação monossintomática; síndrome clínico isolado)	Disseminação no espaço demonstrada por RNM ou Duas ou mais lesões sugestivas de EM na RNM e LCR com BOs e Disseminação no tempo demonstrada por RNM ou Segundo surto
<i>Progressão neurológica insidiosa retrospectiva sugestiva de EM</i>	<i>Um ano de progressão do defeito (determinado prospectivamente)</i> e <i>Dois ou mais dos seguintes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • RNM encefálica com 9 lesões em T2 ou 4 ou mais lesões em T2 e PEVs positivos • RNM medular com duas ou mais lesões em T2 • LCR com BOs

É verdade que os critérios de McDonald, ao incorporarem os dados da RM, se adaptam de forma perfeita à prática clínica corrente. Permitem, igualmente, um diagnóstico mais precoce da doença. A sua aplicação, contudo, pressupõe, conhecimentos de neuro-imagem, remetendo o diagnóstico de EM para neurologistas com experiência neste domínio.

É ainda cedo para avaliar a magnitude da repercussão que a utilização dos critérios de McDonald terá em estudos epidemiológicos. A recolha e caracterização de

casos passa a ter de incluir dados relativos às RMs, realizadas, sendo fundamental que o escrutínio seja feito por neurologista perito em clínica de EM.

Sinais e Sintomas

Sendo a EM uma doença que envolve de forma aleatória e multifocal a substância branca do SNC é natural que os sinais e sintomas sejam múltiplos e diversificados, reflectindo as localizações preferenciais das lesões: nervos ópticos, substância branca periventricular e átrios ventriculares, corpo caloso, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal.

O espectro da enfermidade é igualmente muito amplo, abrangendo quer situações de evolução muito benigna (49) até formas muito graves, altamente incapacitantes, com um curso fulminante (50)

A frequência reportada dos sinais e sintomas inaugurais varia muito de estudo para estudo. Tal deve-se às diferentes metodologias utilizadas na recolha de dados - colheita prospectiva versus colheita retrospectiva; séries hospitalares versus séries populacionais. (51).

Os sinais e sintomas inaugurais mais frequentemente encontrados em doentes com EM são os defeitos de sensibilidade nos membros ou no tronco, parésia dos membros, alterações visuais com defeito da acuidade visual monocular, diplopia ou oscilópsia, ataxia apendicular do tronco ou da marcha, desequilíbrio e vertigem. Adicionalmente, ao longo do curso evolutivo da doença é frequente encontrar espasticidade, disfunção esfíncteriana e sexual, fadiga e disartria. Sinais paroxísticos incluindo a nevralgia do trigémio no indivíduo jovem e o sinal de Lhermitte (disestesias e sensação de descarga eléctrica ao longo da coluna induzidas pelos movimentos de flexão e extensão da coluna cervical), a mioquimia facial e a dor neuropática paroxística, são raramente sintomas isolados inaugurais mas, quando presentes, são muito sugestivos da doença (52).

Na tabela 4, apresenta-se a sintomatologia inaugural, prevalente e experimentada ao longo da doença, reportada por Matthews em 1998 numa série populacional de 301 doentes proveniente de um estudo epidemiológico realizado no Reino Unido em Glamorgan (País de Gales) (53).

Tabela 4 – Sinais e sintomas;

Sinais e sintomas	Ao longo da doença N (%)	Inaugurais N (%)	Na data de prevalência N (%)
Falta de força	268 (89)	66 (22)	241 (80)
Alterações da sensibilidade	263 (87)	103 (34)	219 (73)
Ataxia	248 (82)	32 (11)	218 (72)
Disfunção esfíncteres/sexual	213 (71)	3 (1.0)	188 (62)
Fadiga	171 (71)	5 (2.0)	144 (48)
Diplopia	155 (51)	25 (8.0)	77 (26)
Defeito da visão	148 (49)	38 (13)	98 (33)
Disartria	110 (37)	2 (0.6)	74 (25)
Vertigem	107 (36)	13 (4.3)	57 (19)
Dores paroxísticas	106 (35)	5 (2.0)	42 (14)
Defeito cognitivo	96 (32)	1 (0.3)	81 (27)
Surdez	51 (17)	2 (0.6)	38 (13)
Paralisia facial	48 (16)	4 (1.0)	15 (5)
Disfagia	40 (13)	1 (0.3)	29 (10)

Adaptado de Matthews (1998) (53)

Não há sinais e sintomas que possam ser considerados verdadeiramente típicos da doença e o diagnóstico clínico desta enfermidade depende, regra geral, da identificação, num adulto jovem, de um quadro neurológico com um padrão evolutivo caracterizado por surtos recorrendo ao longo dos anos com periodicidade variável, com remissão sintomática total ou parcial.

Existem, contudo, algumas apresentações bastante características e evocativas do diagnóstico de EM, como é o caso da nevrite óptica unilateral, da oftalmoplegia internuclear bilateral, da tríade de Charcot caracterizada por dismetria apendicular, disartria cerebelosa e nistagmo, ou dos defeitos motores e sensitivos dos membros inferiores, com distribuição assimétrica, resultantes de focos de mielite (54).

As formas primárias progressivas da doença manifestam-se clinicamente, em geral, por paraparésias de evolução insidiosa, de acordo com o preferencial envolvimento da medula espinhal (55, 56).

Importa ressaltar que, citando Fred Lublin (57), desde que a EM esteja presente no espírito do médico e não sejam desvalorizados sinais e sintomas neurológicos pelo simples facto de ocorrerem em adultos jovens e poderem remitir completamente, esta enfermidade não é difícil de reconhecer e de diagnosticar.

A Avaliação da incapacidade no doente com EM

Até 1961, altura em que John Kurtzke, desenvolveu a primeira escala de avaliação de incapacidade primariamente adaptada à EM (58), a avaliação da incapacidade destes doentes baseava-se fundamentalmente na sua mobilidade e capacidade para o trabalho (59).

Circunscrever a avaliação da incapacidade ao desempenho laboral é extremamente limitativo pois depende de múltiplos factores não relacionados com a doença, tais como o tipo de actividade profissional desenvolvido, condições de acessibilidade e flexibilidade no local de trabalho, existência de mecanismos adequados de Segurança Social, bem como ainda, da existência doutras fontes de rendimento familiar e da vontade e resiliência individuais.

Da mesma forma centrar a incapacidade na mobilidade e deambulação é esquecer que a EM atinge outras funções, criando outro tipo de importantes limitações, para além das dificuldades da marcha (60): limitação nos movimentos dos membros superiores, alterações visuais, fadiga, defeito cognitivo, alterações dos esfíncteres.

DISABILITY STATUS SCORE (DSS)

A escala denominada *Disability Status Score (DSS)*, foi desenvolvida por John Kurtzke em 1962 especificamente para avaliar a incapacidade de doentes com EM. É um instrumento fácil de aplicar, variando entre 0 (sem incapacidade) e 10 (morte por EM). Segundo o próprio Kurtzke esta é contudo uma escala pouco sensível, na qual os defeitos da marcha têm um peso excessivo (61). É pouco reprodutível e a concordância entre observadores independentes é modesta (61-63).

EXPANDED DISABILITY STATUS SCORE (EDSS)

Reconhecendo a pertinência das críticas formuladas à DSS, Kurtzke modificou esta escala, desenvolvendo em 1983 a *Expanded Disability Status Score (EDSS)* (64) que se tornou rapidamente num instrumento de avaliação dos doentes com EM amplamente aceite e universalmente utilizado na investigação clínica da doença (59, 65) .

A EDSS é uma escala ordinal de meios pontos, variando entre 0 (função normal e 10 (morte por EM)). É uma escala pouco sensível na avaliação dos doentes mais incapacitados (a partir do grau 6), sendo muito diferente o tempo que os doentes ficam em cada patamar do EDSS - e continua a ser muito influenciada pelos defeitos motores e dificuldade na deambulação. Em média são necessários 7 a 11 anos para atingir o EDSS 3; 14 a 20 anos para o EDSS 6; 30 anos para o EDSS 7 (66-68). É alta a concordância entre observadores independentes (59).

Figura 1 – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

<p>Função Piramidal</p> <p>0 = Normal. 1 = Só estão presentes sinais. Sem incapacidade. 2 = Incapacidade mínima. 3 = Paraparesia leve ou moderada, hemiparesia ou monoparesia graves. 4 = Paraparesia ou hemiparesia marcadas, tetraparesia moderada ou monoplegia. 5 = Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia marcada. 6 = Tetraplegia.</p>	<p>5 = Anestesia (todas as formas de sensibilidade) num ou em dois membros ou diminuição moderada da sensibilidade táctil e dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva abaixo da cabeça. 6 = Anestesia (todas as formas de sensibilidade) abaixo da cabeça.</p>
<p>Função cerebelosa</p> <p>0 = Normal. 1 = Só estão presentes sinais, sem incapacidade. 2 = Ataxia leve. 3 = Ataxia moderada axial ou apendicular. 4 = Ataxia apendicular grave envolvendo todos os membros. 5 = Totalmente incapaz de realizar movimentos coordenados pela ataxia.</p>	<p>Funções intestinal e vesical</p> <p>0 = Normal. 1 = Ligeiras queixas urinárias (urgência ou retenção). 2 = Moderadas queixas urinárias, urgência, retenção de fezes ou urina, incontinência urinária episódica (autoalgaliação intermitente, compressão manual para evacuar a bexiga, evacuação digital da ampola rectal). 3 = Incontinência urinária frequente. 4 = Necessidade de cateterismo vesical constante (e medidas constantes para evacuar as fezes). 5 = Perda da função vesical. 6 = Perda da função vesical e intestinal.</p>
<p>Função do tronco cerebral</p> <p>1 = Normal. 2 = Só estão presentes sinais, sem incapacidade. 3 = Nistagmo moderado ou outra incapacidade ligeira. 4 = Acentuada disartria ou outro tipo de incapacidade acentuada. 5 = Incapacidade para deglutir ou falar.</p>	<p>Função visual</p> <p>0 = Normal. 1 = Escotoma com acuidade visual (corrigida) superior a 20/30. 2 = O olho pior com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) entre 20/30 e 20/59. 3 = O olho pior com um extenso escotoma, ou diminuição moderada do campo visual, mas com acuidade visual máxima (corrigida) entre 20/60 e 20/99. 4 = O olho pior com redução marcada do campo visual e acuidade visual máxima (corrigida) entre 20/100 e 20/200; olho melhor com acuidade visual máxima de 20/60 ou inferior. 5 = O olho pior com acuidade visual máxima (corrigida) menor do que 20/200; olho melhor com acuidade visual máxima de 20/60 ou inferior.</p>
<p>Função sensitiva</p> <p>0 = Normal. 1 = Hipoestesia vibratória ou alteração da sensibilidade táctil epicrítica num ou em dois membros. 2 = Diminuição ligeira da sensibilidade táctil, dolorosa ou postural e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória num ou em dois membros, ou diminuição da sensibilidade vibratória (ou táctil epicrítica) isoladas em três ou quatro membros. 3 = Diminuição moderada da sensibilidade, táctil, dolorosa ou postural e/ou perda da sensibilidade vibratória num ou em dois membros, ou diminuição ligeira da sensibilidade táctil ou dolorosa e/ou moderado defeito proprioceptivo em três ou quatro membros. 4 = Diminuição marcada da sensibilidade táctil, dolorosa ou proprioceptiva (isoladas ou combinadas), num ou em dois membros ou diminuição moderada da sensibilidade táctil ou dolorosa e/ou diminuição grave da sensibilidade proprioceptiva em mais de dois membros.</p>	<p>Funções Nervosas Superiores</p> <p>0 = Normal. 1 = Alteração isolada do humor (não afecta la pontuação EDSS). 2 = Deterioração mental ligeira. 3 = Deterioração mental moderada. 4 = Deterioração mental acentuada mas ainda sem significativa repercussão em actividades da vida diária. 5 = Demência.</p>

Figura 2 – Significado clínico da Escala EDSS

Expanded Disability Status Scale - EDSS	
0	Exame neurológico normal (todos indicadores de grau 0 nos sistemas funcionais [SF]; grau 1 cerebral aceitável).
1.0	Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos num dos SF (isto é, grau 1 com excepção do grau cerebral 1).
1.5	Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos em mais de um SF (mais de um grau 1, com excepção do grau cerebral 1).
2.0	Incapacidade funcional mínima num SF (um SF com grau 2, os restantes SF com graus 0 ou 1).
2.5	Incapacidade funcional mínima em dois SF (dois SF com grau 2, os restantes SF com graus 0 ou 1).
3.0	Incapacidade funcional moderada num SF (um SF com grau 3, os restantes SF com graus 0 ou 1) ou incapacidade ligeira em três ou quatro SF (três/quatro SF com grau 2, os restantes SF com graus 0 ou 1), embora com plena capacidade ambulatória.
3.5	Plena capacidade ambulatória, mas com incapacidade funcional moderada num SF (um SF com grau 3) e um ou dois SF com grau 2, ou dois SF com grau 3, ou cinco SF com grau 2 (os restantes SF com graus 0 ou 1).
4.0	Plena capacidade ambulatória sem necessidade de assistência, plena independência funcional, actividade durante cerca de 12 horas por dia, apesar de alguma incapacidade funcional relativamente grave, caracterizada por um SF com grau 4 (os restantes SF com graus 0 ou 1) ou combinações de graus inferiores ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade ambulatória num percurso de cerca de 500 metros sem assistência ou descanso.
4.5	Plena capacidade ambulatória sem assistência, actividade normal durante a maior parte do dia, capacidade de trabalhar durante um dia completo, eventualmente com algumas limitações à actividade plena ou com necessidades de assistência mínima, estado caracterizado por uma incapacidade funcional relativamente grave, apresentando um SF com grau 4 (os restantes com graus 0 ou 1), ou combinações de grau inferior, ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade ambulatória num percurso de cerca de 300 metros sem assistência ou descanso.
5.0	Capacidade ambulatória num percurso de cerca de 200 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para afectar adversamente o desempenho das actividades diárias (por exemplo realizar o trabalho de um dia completo sem tomar medidas especiais). (Equivalentes habituais de SF são um com grau 5 isolado, os restantes com grau 0 ou 1; ou combinações de graus interiores que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0)
5.5	Capacidade ambulatória num percurso de cerca de 100 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para impedir o desempenho das actividades diárias. (Equivalentes habituais de SF são um com grau 5 isolado, os restantes com grau 0 ou 1; ou combinações de graus interiores que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0)
6.0	Apoio intermitente ou constante unilateral (bengala, canadiana ou outras próteses) necessário para andar cerca de 100 metros com ou sem descanso. (Equivalentes habituais de SF são combinações com mais de dois SF com grau 3+)
6.5	Apoio bilateral constante (bengalas, canadianas ou outras próteses) necessário para andar cerca de 20 metros sem descansar. (Equivalentes habituais de SF são combinações com mais de dois SF com grau 3+)
7.0	Incapacidade de andar mais de 5 metros mesmo com apoios, necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; doente desloca-se sozinho na cadeira de rodas pelo menos 12 horas por dia. (Equivalentes habituais de SF são combinações com mais de um SF com grau 4+; muito raramente grau piramidal 5 isolado)
7.5	Incapacidade de dar mais de alguns passos; necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; doente poderá necessitar de ajuda nas suas deslocações; doente consegue manipular a cadeira, mas não consegue aguentar-se numa cadeira de rodas normal durante um dia inteiro; poderá necessitar de uma cadeira de rodas eléctrica. (Equivalentes habituais de SF são combinações com mais de um SF com grau 4+)
8.0	Doente essencialmente confinado ao leito ou cadeira, ou deambulando em cadeira de rodas com ajuda de terceiros, podendo estar fora da cama durante a maior parte do dia; preservação de muitas das funções necessárias para cuidar de si próprio; de uma maneira geral ainda consegue usar os braços de forma eficaz. (Equivalentes habituais de SF são combinações normalmente com um grau 4+, em diversos sistemas funcionais)
8.5	Doente essencialmente confinado ao leito durante a maior parte do dia; ainda consegue usar o(s) braço(s) de maneira eficaz; preservação de alguma capacidade para cuidar de si próprio. (Equivalentes habituais de SF são combinações normalmente com um grau 4+, em diversos sistemas funcionais)
9.0	Doente acamado e totalmente dependente; capaz de comunicar e de comer. (Equivalentes habituais de SF são combinações maioritariamente com grau 4+)
9.5	Doente acamado e totalmente dependente, incapaz de comunicar e de comer. (Equivalentes habituais de SF são combinações quase todos com grau 4+).
10	Morte devida à Esclerose Múltipla.

Em estudos epidemiológicos populacionais é comum usar intervalos ordinais da escala EDSS. Pittock e cols (69, 70), definiram, baseados em critérios clínicos de gravidade, como pontos de corte na escala EDSS os estádios 3 (incapacidade mínima a moderada), 6 (doente dependente de apoio unilateral constante de canadiana), definindo assim 3 intervalos: incapacidade mínima ($EDSS \leq 3$), incapacidade moderada ($EDSS \geq 3,5$ e ≤ 6) e incapacidade grave ($EDSS > 6,5$).

Esta distribuição por patamares da EDSS reflecte os diferentes intervalos de tempo necessários para atingir certos estádios de incapacidade, tal como tem sido relatado por diferentes autores (70-72). Um período de tempo mais longo é necessário para atingir o estágio 3. Entre o estágio 3,5 e o 5,5 a evolução é mais rápida particularmente nos doentes que têm um número elevado de surtos (69). Valores superiores a 6 na EDSS pressupõem um tempo de evolução muito mais longo e dependem sobretudo da evolução progressiva da doença (72).

MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE MEASURE (MSFC)

A *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)* foi desenvolvida em 1999 por uma comissão internacional de peritos sob iniciativa da Sociedade de EM dos EUA (73). O propósito foi criar um instrumento quantitativo alternativo à EDSS com uma maior sensibilidade e que avaliasse também função cognitiva e desempenho de membros superiores (73, 74).

A escala tem sub-escalas em que a avaliação é cronometrada pelo que a reprodutibilidade e a concordância entre avaliadores independentes é elevada. A aplicação desta escala é morosa pelo que não se destina à avaliação de rotina na prática clínica. Foi criada para ser utilizada em ensaios clínicos, procurando, devido à maior sensibilidade, estimar quantitativamente o efeito terapêutico nos doentes mais incapacitados, não avaliáveis pela EDSS (74).

OUTRAS ESCALAS PARA AVALIAR INCAPACIDADE NOS DOENTES COM EM

Tem havido tentativas para desenvolver escalas quantitativas de avaliação de incapacidade nos doentes com EM alternativas à EDSS. É o caso da “*SCRIPPS Neurological Rating Scale*” (SCRIPPS NRS) e do *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS).

A primeira foi desenvolvida em 1984 por investigadores do Instituto SCRIPPS em La Jolla (EUA) (75). É uma escala, fácil de aplicar, em que 100 pontos é a função normal, diminuído a pontuação à medida que a incapacidade aumenta até um mínimo de 10 pontos. É portanto muito mais sensível que o EDSS (76, 77). Não é contudo uma escala muito utilizada e nunca foi adequadamente validada (59). O MSSS usa um simples algoritmo matemático para corrigir o EDSS em função da duração da doença, permitindo comparações entre doentes com tempos de evolução da enfermidade semelhantes (78, 79). Recentemente desenvolvido em 2005 (78), é ainda cedo para saber qual o futuro deste *score* de avaliação.

Epidemiologia

Segundo Mausner e Kramer (80) a Epidemiologia pode ser definida como a ciência que estuda a distribuição de doenças e dos seus factores determinantes nas populações. Procura-se assim identificar os padrões de ocorrência da doença numa população, comunidade, ou grupo particular de indivíduos ou classe social, procurando estabelecer os factores que os determinam e condicionam.

Tal implica ter em mente que a frequência e a distribuição da doença na comunidade não obedecem ao acaso, mas sim a factores que podem ser identificados e eventualmente modificados (81). Podemos assim considerar a Epidemiologia, tal como o fazem Mausner e Kramer, a “ciência básica da saúde pública” (80).

Nas últimas décadas a Epidemiologia teve um grande desenvolvimento. O Epidemiologista emergiu como um especialista autónomo com uma formação e competências específicas. As unidades de Epidemiologia dos grandes Institutos Nacionais de Saúde ganharam importância e tornaram-se centros sofisticados, integrando para além de epidemiologistas, estatistas e informáticos (82).

Estes centros têm hoje como missão estudar o comportamento dos grandes problemas sanitários e das doenças com grande impacto, propondo os programas a implementar na comunidade.

Os clínicos continuam a dar um contributo importante para o conhecimento da Epidemiologia das doenças mais raras ou daquelas que, por aparentemente não terem uma etiologia relacionada com factores identificados, não estão dependentes, para o seu controle, da adopção de medidas de saúde pública. No caso vertente da EM o conhecimento da frequência e distribuição da doença tem sido fruto do labor dos neurologistas com interesse particular nesta patologia.

METODOLOGIA DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS APLICADOS À EM

A maior parte dos estudos epidemiológicos realizados na EM são descritivos e têm tido como objectivo calcular a taxa bruta de prevalência numa determinada população. Vários têm sido os métodos utilizados para recolha de casos. Até à década de oitenta muitos estudos estudavam exclusivamente séries hospitalares, mas nas últimas décadas a informação recolhida baseou-se em estudos populacionais (83).

Os métodos denominados *assírios* (84) são aqueles em que uma grande equipa avalia, num tempo curto, uma população (geralmente de grandes dimensões). Utiliza como recolha de dados o inquérito porta a porta (85). São métodos muito caros que usam muitos recursos e são pouco adequados a uma doença relativamente rara e de diagnóstico especializado como é o caso da EM (86). No método denominado da *teia de aranha* (84) um investigador estuda exhaustivamente, durante um longo intervalo de tempo, uma população em risco de dimensões reduzidas (no caso da EM menos que 100.000 habitantes). É esta a metodologia que tem sido usada na EM nos estudos populacionais de epidemiologia descritiva realizados na Europa do sul (2). Baseia-se esta metodologia na identificação de todas as fontes de informação possíveis, criando na comunidade em estudo uma rede que permita, qual teia, recolher a totalidade dos casos. O investigador observa e categoriza todos os casos identificados. Foi esta a metodologia utilizada no primeiro estudo de base populacional realizado em Portugal no Concelho de Santarém, na década de noventa para estimar localmente a prevalência da EM (8).

Os Registos Nacionais constituem um método de recolha de informação epidemiológica detalhada. Implicam contudo toda uma logística de suporte e de manutenção e uma constante actualização de dados que é dispendiosa e consome recursos humanos. É o caso dos registos nacionais dos países escandinavos – Dinamarca, Suécia e Noruega (87-89). Para além de permitir recolher dados sobre a epidemiologia descritiva da doença, estes registos permitem ter acesso a

informação adequada sobre toda a prática clínica, recursos afectados, inventariar necessidades e carências e avaliar o peso social da doença, bem como ainda seleccionar doentes para estudos e ensaios clínicos (90).

Mais recentemente tem vindo a ganhar interesse uma metodologia que é importada e adaptada dos estudos de ecologia animal – método de captura-recaptura (91).

Métodos de captura-recaptura

ALGUNS CONCEITOS

Apesar dos métodos de captura-recaptura terem sido desenvolvidos e aperfeiçoados na área da biologia ligada às estimativas sobre a abundância de espécies, a primeira utilização prática duma metodologia que pode ser considerada precursora deve-se a Sir William Petty (economista e filósofo inglês) que, com base no número de óbitos, fez em 1662 uma estimativa da população de Londres (92).

Laplace, 150 anos mais tarde, introduziu uma fórmula para calcular a dimensão duma população com base em técnicas de amostragem. Petersen utilizou em 1896 o método de Laplace para calcular o número de peixes em viveiros na Dinamarca e, Lincoln, em 1930, usou uma vez mais esta fórmula para estimar o número de quedas de água em cursos fluviais nos EUA.

Desde então esta fórmula, conhecida sob o epónimo de “Petersen-Lincoln”, tem sido a base de cálculo utilizada na metodologia de captura-recaptura que, com sucessivos aperfeiçoamentos, tem vindo a ser aplicada, nos últimos 75 anos, à investigação sobre a abundância de espécies em vida selvagem.

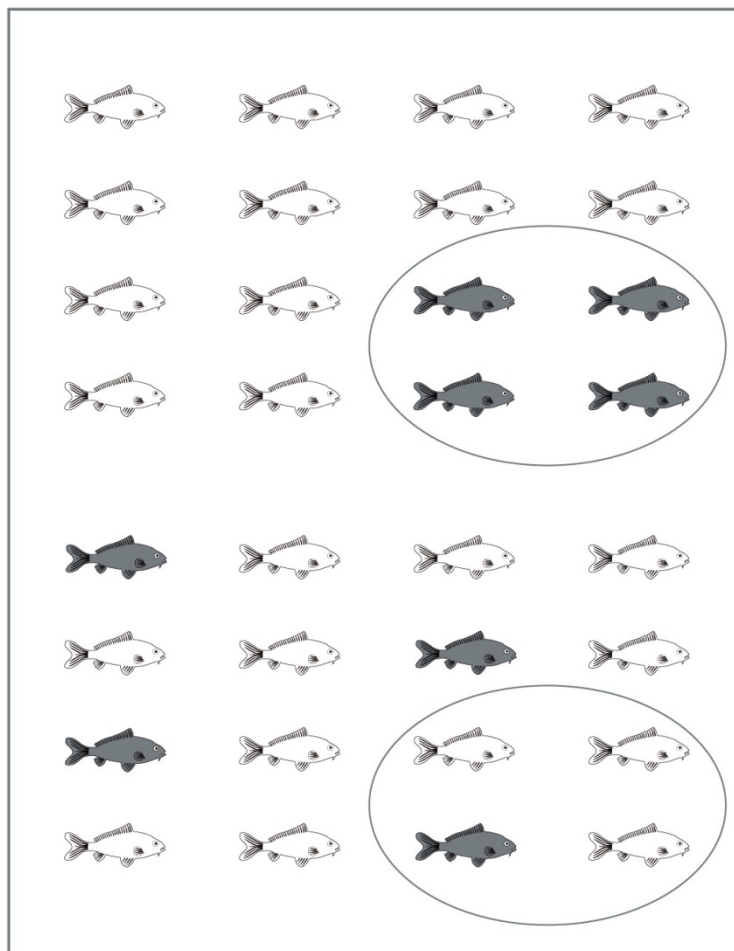
COMO SE APLICA A METODOLOGIA DE CAPTURA-RECAPTURA?

Imaginemos um lago (Fig. 3) com um número de peixes que se pretende conhecer e que designaremos por P . O investigador captura um determinado número de peixes que irá “marcar” para posterior identificação e que lança de novo ao lago. Este número de peixes “marcados” irá ser designado por M .

O investigador espera que estes peixes se misturem e distribuam de forma homogénea no lago e procede a uma segunda captura. Esta nova captura

(recaptura) apurará uma nova amostra com um número total de peixes (C), dos quais um número R será “marcado”.

Figura 3 – Lago exemplificativo de captura-recaptura



A fórmula de Petersen-Lincoln estabelece que a proporção de peixes “marcados” na amostra recapturada é igual à proporção do número total de peixes “marcados” face à totalidade de peixes existentes no lago.

$$\frac{P}{M} = \frac{C}{R}$$

E, portanto

$$P = \frac{C}{R} \times M$$

Esta metodologia tem subjacente um conjunto de pressupostos para a sua aplicação ser válida (93):

1. O local em que o estudo tem lugar tem de ser “fechado”, isto é um local circunscrito de limites bem definidos e individualizados.
2. A população permanece estável neste local durante todo o período temporal do estudo. Não há migrações, mortes ou reprodução da espécie cujo número se pretende estimar.
3. A probabilidade de capturar indivíduos “marcados” e “não marcados” é idêntica e a probabilidade de captura é igual à probabilidade de recaptura.
4. As populações capturada e recapturada são típicas e representativas da espécie a estudar.

Chapman criou em 1951 uma modificação da fórmula de Petersen-Lincoln, que se destina a corrigir as estimativas, quando as amostras são pequenas.

Duma maneira geral é preferível usar a fórmula com a correcção introduzida por Chapman:

$$P_C = \frac{(M + 1) \times (C + 1)}{R + 1} - 1$$

Nos últimos anos foram desenvolvidos modelos de captura-recaptura adaptados ao estudo de populações abertas, incorporando correcções que têm em consideração a reprodução e morte das espécies (94, 95).

Desenvolvidas por Cormak, Jolly e Seber estes modelos de captura-recaptura, têm grande aplicabilidade quando se pretendem estudos longitudinais, estudando, ao longo dum tempo longo espécies num determinado local (92).

Fora das áreas da biologia, outra aplicação bem conhecida dos métodos de captura-recaptura é a validação e correção de dados dos censos populacionais (96).

Comparativamente com a longa aplicação em biologia, a introdução de técnicas de captura-recaptura em epidemiologia é relativamente recente. Sekar e Deming usaram esta metodologia para estimar taxas de natalidade e de óbitos em 1949 e, historicamente, este trabalho constitui a primeira utilização de métodos de captura-recaptura em epidemiologia e saúde pública (97).

Wittes e Sidel advogam a utilização de técnicas de captura-recaptura para estudar o que designam como “invisível” em ciências da saúde (98). Avaliando situações que, pela sua natureza, estão sujeitas a sigilo ou têm tendência para ser encobertas e, portanto, subestimadas. É o caso de estimativas sobre a frequência de casos de violência doméstica ou de abuso sexual de menores, de hábitos de toxicod dependência, prevalência de homossexualidade, de seropositividade para o HIV, ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

A transposição desta metodologia para a área da medicina pressupõe a comparação de listas independentes (pelos menos duas) com informação necessariamente incompleta sobre os casos cuja frequência se pretende estimar. Os casos encontrados simultaneamente nas duas listas são equivalentes aos casos “marcados” e cada uma das listas funciona como uma sessão de “captura”. Recordamos que a independência das listas é um pressuposto da aplicação do método, bem como assumir que a probabilidade de encontrar um caso em cada uma das listas é idêntica. Tal pressuposto ideal raramente se verifica em nos serviços de saúde que têm métodos de referência enviesados. Médicos fazem referências baseados na confiança preferencial que têm por certas instituições ou especialistas e os doentes fazem igualmente escolhas que muitas vezes têm que ver com acessibilidade de subsistemas de saúde de que beneficiam ou com a existência de seguros de saúde que, por exemplo, lhes conferem acesso preferencial e privilegiado a certas instituições hospitalares em detrimento outras (99).

A metodologia de captura-recaptura tem sido aplicada com sucesso na estimativa da prevalência de patologia diversificada: diabetes (100, 101), demência (102, 103) e doenças infecciosas (104-109). Se é verdade que outrora esta metodologia foi conotada com estudos epidemiológicos realizados em países subdesenvolvidos, com escassos recursos, com estruturas sanitárias incipientes, recentemente emerge como uma metodologia em países ricos e desenvolvidos em que a multiplicidade de cuidados de saúde e a coexistência de prestadores públicos e privados cria obstáculos a estudos de epidemiologia descritiva (110).

A metodologia de captura-recaptura foi já aplicada a estudos epidemiológicos na EM, mas poucos têm sido contudo os estudos realizados.

Para além de permitir estimar taxas de prevalência e de incidência usando fontes independentes claramente incompletas, este método tem a virtude de ajudar a avaliar as limitações das recolhas de dados em estudos exaustivos prévios possibilitando inferir quão incompletos são os dados obtidos. Ajuda ainda a avaliar a qualidade de fontes de registo e de informação (111). Esta metodologia tem já sido utilizada em várias patologias e situações de saúde pública. Na EM foi já aplicada mas em estimativas de prevalência em grandes populações (112-115) ou em estudos de estimativa de prevalência de âmbito nacional (116, 117). Este método tem limitações e vieses relacionados com a estabilidade das populações, com as características da área geográfica e independência e fiabilidade das fontes utilizadas (91).

No projecto de investigação que está na base desta dissertação, utilizei esta metodologia de forma inovadora para estimar a prevalência da EM em pequenas populações – área de influência de três Centros de Saúde da Unidade Setentrional da ARS de Lisboa – em alternativa aos métodos clássicos de *teia de aranha* (118).

A Epidemiologia da EM

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Jean Marie Charcot, foi, no séc. XIX, o primeiro a referir assimetrias na distribuição geográfica da EM. O grande neurologista francês, alicerçava as suas convicções no volume de publicações dedicadas à doença, considerando-a mais frequente em França do que na Inglaterra ou na Alemanha (119).

Charles Davenport em 1922 publicou o primeiro estudo epidemiológico sobre a EM nos Estados Unidos da América (120), relatando uma maior frequência nos estados do norte circunvizinhos dos Grandes Lagos (Michigan e Minnesota). O recrutamento dos doentes foi feito em aquartelamentos militares o que foi fonte de vieses e limitações no estudo (nomeadamente ao excluir o sexo feminino, precisamente o mais atingido pela doença). Tal não impediu contudo Davenport de reconhecer um gradiente decrescente norte-sul da frequência da doença nos Estados Unidos, que atribuiu à predominante descendência étnica escandinava das populações nos Estados do norte. Constatou ainda que a EM era excepcional nos índios e rara nos indivíduos de raça negra.

Steiner em 1938 (121) propôs para a etiologia da doença causas ambientais, explicando assim a variabilidade geográfica. Foi Ulett quem, em 1946 (122), primeiro constatou que a EM era mais prevalente nas regiões de maior latitude, mas cabe a John Kurtzke o mérito de ter criado em 1975 o conceito duma variação planetária da prevalência da doença baseada na latitude (5, 6).

Kurtzke fez uma revisão de todos os estudos sobre a prevalência da EM, concluindo que, quer no hemisfério norte, quer no hemisfério sul a frequência da doença aumentava, independentemente da longitude, ao afastarmo-nos do Equador. Postulou uma divisão do globo terrestre em função da latitude, definindo para os dois hemisférios uma área de prevalência baixa ($< 5/100.000$) compreendida entre o Equador e os trópicos, uma zona de média prevalência (> 5 e $< 25/100.000$) e uma região de alta prevalência ($> 30/100.000$) compreendida entre os 40 e os 60 ° de latitude.

Figura 4 – Distribuição global da prevalência de acordo com o postulado de Kurtzke



Posteriormente, em 1980 (123) Kurtzke viria a rever estes intervalos de prevalência, estabelecendo que as zonas de baixa prevalência teriam taxas inferiores a 29/100.000, as de média prevalência taxas entre os 30 e os 80/100.000 e as de alta prevalência com valores superiores a 80/100.000. Nesta altura os dados dos países do sul da Europa eram ainda muito incompletos e John Kurtzke, com base nos estudos então disponíveis e nestes intervalos de valores, assumiu que a Europa do Sul e os países da bacia do Mediterrâneo seriam locais de baixa prevalência da doença.

A divisão do globo proposta por Kurtzke nestas regiões, correlacionando a prevalência com a latitude, não foi aceite sem críticas (124). Nas regiões tropicais encontram-se países pobres, com más condições sanitárias e escassos recursos médicos especializados, podendo um subdiagnóstico da doença explicar esta distribuição da frequência. Esta hipótese não é sustentável. Nos últimos anos tem havido grande desenvolvimento em muitos países tropicais, com centros médicos dotados de recursos adequados, com neurologistas treinados em centros

altamente diferenciados nos Estados Unidos e na Europa, sem que, contudo, tenha sido registado um significativo aumento da prevalência da doença nestas regiões, como tem sido destacado em publicações recentes provenientes de países africanos e da América do Sul (125-133).

Estes dados sobre a variabilidade da distribuição geográfica da EM são compatíveis com uma hipótese ambiental explicativa da etiopatogenia da doença. Nenhum factor ou factores ambientais foram contudo identificados susceptíveis de explicar a variação da frequência da doença com a latitude. A existência dum agente infeccioso responsável era uma hipótese aliciante, mas nunca foi confirmada. Muitos dos defensores desta hipótese etiológica postularam a existência dum agente infeccioso causal, provavelmente viral, actuando nos primeiros anos de vida (134).

A lista dos agentes infecciosos que ao longo do tempo têm sido implicados na génese da EM é longa e foi exaustivamente revista nos artigos de Johnson (135, 136). As hipóteses etiológicas infecciosas variam entre aquelas que consideram a EM uma manifestação dum agente específico raro e aquelas outras que consideram que a doença seria uma manifestação excepcional dum agente ubiquitário. Carp em 1972 (137) e, posteriormente, Koldovky em 1975 (138), consideraram ter isolado um agente infeccioso específico etiopatogénico da doença, provavelmente um lentivírus, então designado como “Agente de Carp”.

Um retrovírus endógeno (139-141), o paramixovírus SV5 (142) e o Herpes Vírus Humano tipo 6 (143, 144) foram também designados como prováveis agentes etiológicos específicos da EM. Baseados em dados de estudos epidemiológicos foram ainda considerados como significativos para a génese da doença o vírus Epstein Barr (145-149) e outros agentes não virais tais como a *Chlamidophila pneumoniae* (150-154) ou a *Borrelia Burgdorferi* (155, 156). Nenhum destes resultados foi reproduzido e confirmado por trabalhos ulteriores realizados por investigadores independentes.

Outra teoria (teoria da higiene) considera que a grande exposição a infecções nos indivíduos residentes nas regiões Equatoriais, associadas às más condições sócio-económicas, exerceriam um efeito protector (157, 158). Dentro da mesma linha de pensamento está o estudo de Correale na Argentina que considera que a

infestação com parasitas (sobretudo do tracto gastro-intestinal), teria um efeito imunossupressor protector para o desenvolvimento da doença (159).

Outras hipóteses recentes, consideram ainda como causa outros factores ambientais não infecciosos. A exposição solar, a radiação Ultra Violeta e os consequentes níveis de vitamina D, têm sido implicados como possíveis candidatos (160-166)

Sustentando a hipótese ambiental estão ainda os estudos de migrações e as descrições de focos epidémicos.

As investigações realizadas em populações migrantes permitiram, apesar das limitações metodológicas, comparar incidências da EM em indivíduos que migram de zonas de alta para zonas de baixa prevalência e vice-versa.

O estudo pioneiro efectuado por Geoffrey Dean na África do Sul em finais dos anos sessenta (167) comparou o risco de desenvolver EM entre emigrantes europeus para a África do Sul e autóctones caucasianos Africanos, concluindo que o risco era maior nos emigrantes provenientes do Reino Unido do que nos autóctones de ascendência Britânica.

Num estudo posterior Dean e Kurtzke (168) apuraram que a idade de migração determinava o risco. Os indivíduos que migravam do Reino Unido para a África do Sul na idade adulta tinham um risco 3 vezes maior de desenvolver a doença quando comparados com aqueles que migravam antes dos 15 anos de idade.

Alter e cols. em 1978 (169) estudando as migrações para Israel de Judeus Ashkenazy provenientes de países do Norte da Europa e de Sefarditas oriundos da África e Ásia, encontraram um risco superior de contrair EM nos Ashkenazy, sobretudo quando a migração ocorria na idade adulta.

Há menos estudos em migrantes que se deslocam de regiões de baixa para locais de alta prevalência. Elian e Dean em 1990 (170) encontraram um risco maior de desenvolver EM nos filhos de emigrantes para o Reino Unido oriundos da Índia, África e Caraíbas, quando comparados com os seus progenitores.

Os estudos em migrantes estão sujeitos a múltiplos problemas metodológicos. O número de casos é pequeno, é difícil ter dados fidedignos de denominador para as

populações alvo e há óbvios factores sócio-económicos e demográficos que suscitam vieses de selecção.

Ao longo do tempo têm sido identificados vários focos epidémicos de EM. O estudo destas epidemias tem dado um contributo importante e elementos de suporte para as teorias que apontam os factores ambientais como decisivos para a génese da doença.

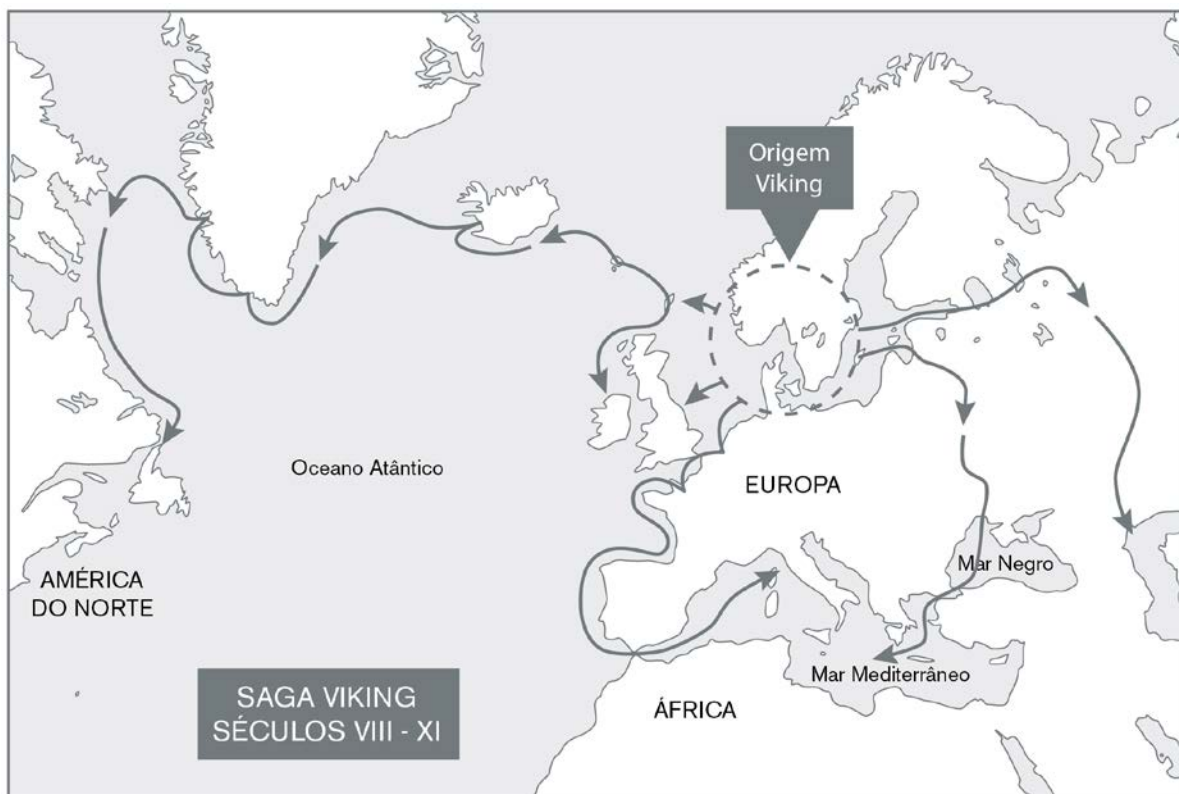
Foram descritos focos epidémicos nas Ilhas do Mar do Norte – Shetland, Órcadas, Faroe e Islândia – em relação aparente com a ocupação por tropas Britânicas em 1943, no decurso da Segunda Guerra Mundial (171-174)

Particularmente bem documentadas estão as quatro epidemias nas Ilhas Faroe descritas prospectivamente por John Kurtzke ao longo de trinta anos (172). As quatro epidemias ocorreram em ciclos de treze anos a partir de 1943 e todos os casos foram detectados na proximidade geográfica dos aquartelamentos militares Ingleses. A hipótese dum agente infeccioso introduzido pelos militares nestas Ilhas foi uma vez mais considerada, sem que contudo possa ter sido comprovada.

Há outras linhas de investigação que consideram os factores genéticos como determinantes na etiopatogenia da doença. Charles Poser em 1994 (175, 176) avançou uma hipótese original considerando que o risco para desenvolver EM estaria relacionado com ancestrais Escandinavos. Segundo Poser estes genes teriam sido disseminados ao longo das Invasões dos Vikings. Estes povos oriundos da Dinamarca, Suécia e Noruega, expandiram-se a partir de 790 DC em direcção às Ilhas Britânicas (Escócia, Hébridas e outras Ilhas do Mar do Norte, Inglaterra e Irlanda). A expansão a Norte levou-os até à Gronelândia ao actual Canadá e à América do Norte. As invasões a sul, trouxeram-nos até à Aquitânia (Norte de França), Espanha e Portugal nos séculos IX e X. Há dados que corroboram que hordas Vikings ameaçaram a Galiza, Lisboa, Sevilha e Gibraltar. Progrediram na bacia do Mediterrânico atacando a Tunísa, Toulouse, Marselha e Nantes. As Ilhas Córsega e Sardenha não foram poupadas, bem como o Sul de Itália e as Ilhas Gregas. Não foram apenas piratas, havendo nas suas hostes lavradores, artesão e pescadores, fundando colónias e estabelecendo-se nos locais. A saga Viking não se limitou à expansão marítima costeira nos típicos barcos com a quilha adornada pela cabeça de dragão. Penetraram na Europa, usando para tal quer os grandes

cursos fluviais (Reno, Danúbio), quer vias terrestres, como é o caso da descida ao longo da Rússia, de Novgorod e Kiev até ao mar Negro a sul e daí até à Turquia (177).

Figura 5 – Saga Viking séc. VIII-XI



É bem conhecida a predilecção da EM pelo sexo feminino. Sabemos que a doença é mais frequente nos indivíduos caucasianos do que nos de raça negra ou amarela e que há etnias nas quais o diagnóstico da doença é excepcional, como é o caso dos índios Americanos, Esquimós, Lapões e Ciganos (178, 179).

Têm sido desenvolvidos vários grupos de trabalho multicêntricos devotados aos estudos genéticos da EM. Particularmente relevante foi o trabalho desenvolvido pelo *Canadian Collaborative Project on Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis* (CCPGSMS) que estudou exaustivamente os padrões da ocorrência familiar da doença. Apuraram que, quando existe um indivíduo atingido pela doença, o risco de desenvolver EM noutros membros da família é maior nos parentes do primeiro

grau do que nos parentes dos segundo e terceiro graus e mesmo assim maior nestes últimos do que na população em geral (180). A taxa de concordância encontrada entre gémeos monozigóticos foi de 30,8 %, e, nos gémeos dizigóticos foi de 4,7 % (181). Foi encontrado um gradiente de risco entre gémeos dizigóticos e fratrias de irmãos (3,46 %) e meio-irmãos (1,89 %). O risco de desenvolver EM é duas vezes superior em irmãs de probandos, quando comparado com irmãos do sexo masculino (181). Nos casos de meio irmãos filhos de doentes com EM o risco é igualmente duas vezes maior quando a descendência é do lado materno (182).

Outros grupos de investigadores têm procurado fazer o mapeamento do genoma de grandes populações de doentes com EM, sem que contudo até agora tenha surgido qualquer dado que sugira a existência de um gene responsável (183).

O complexo HLA é um conjunto de moléculas codificado por genes presentes no braço curto do cromossoma 6. Estas moléculas são fundamentais para o reconhecimento de antigénios. A relação entre EM e os genes do complexo HLA é conhecida desde 1973 (184). A associação entre a doença e a região classe II deste sistema, em particular com o alelo DR2 e com o seu correspondente haplotipo Dw2 (equivalente ao haplotipo DR 15/DQ6), foi bem estabelecida por Hillert em 1994 (185). Esta associação não é contudo universal e não foi encontrada na Sardenha (186), Turquia (187) e Ilhas Canárias (188), onde, pelo contrário existe uma relação com o haplotipo DR4.

Os alelos HLA classe I podem também ter um papel na EM a comprovar-se a associação descrita em 2000 com HLA-A*0201, independentemente da presença do haplotipo DR15 (189).

O mais provável é não existir um único gene da região HLA a conferir susceptibilidade para a EM, mas sim esta ser explicada pela influência de vários outros genes relacionados com o haplotipo DR15, tais como os genes codificadores do TNF e do antigénio associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), ou os genes que codificam o grupo da interleucina-1 (IL-1) (190).

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DA EM

Quando interpretamos a variação da prevalência da EM e analisamos as diferenças na distribuição da enfermidade no Globo Terrestre, é conveniente ter em consideração que algumas destas diferenças podem resultar da estrutura etária e da variação entre sexos das populações estudadas, pelo que em vez da comparação de taxas brutas de prevalência é desejável, sempre que possível, que as comparações sejam feitas utilizando taxas ajustadas por sexo e grupo etário (191).

PREVALÊNCIA DA EM NOS ESTADOS UNIDOS, CANADÁ E AMÉRICA LATINA

Na América do Norte a maior prevalência reportada é de 298/100.000 no Canadá, na província de Saskatoon no centro do país, reflectido muito provavelmente também uma adequada organização sanitária e uma taxa elevada de diagnóstico da doença (192, 193).

No resto do Canadá as taxas de prevalência descritas situam-se entre os 180 e os 240 / 100.000, com uma baixa incidência em certos grupos étnicos, como é o caso dos Índios e dos Huteritas (comunidade religiosa que vive em círculos fechados à semelhança dos Amish e Mórmones americanos) (194, 195).

Nos Estados Unidos os estudos realizados mostram prevalências que variam muito. Em Los Angeles a prevalência encontrada foi de 22/100.000 com evidência de incidência baixa nos indivíduos de ascendência nipónica (196-198). No Minnesota a Norte em Olmsted, os valores registados são de 177/100.000 (199), sugerindo a existência dum gradiente latitudinal norte-sul, o que não deve contudo ser encarado sem reservas, tendo em conta as diferenças importantes que existem entre os dois estados, quer nas etnias, quer na estrutura etária das populações, quer ainda na organização e cobertura sanitárias (197, 198).

Na América Latina os dados epidemiológicos são limitados e pouco fidedignos. São em geral estudos de base institucional envolvendo grandes áreas populacionais. Os valores reportados variam entre os 5 e os 30 por 100,000 com taxas ainda mais baixas nos descendentes de Índios e nos indivíduos de raça negra (112, 131, 200-208).

A PREVALÊNCIA DA EM NA ÁSIA

A EM é uma doença considerada rara. Os estudos realizados são poucos. São normalmente estudos Institucionais em que nem os critérios diagnósticos são devidamente explicitados, nem há uma informação adequada sobre a população total residente (209). Parece haver, sobretudo na China, Coreia e Japão uma maior frequência de formas com óptico-espinais, que serão provavelmente casos de neuromielite óptica (210)

Na Índia a prevalência reportada foi de 1/100.000 (211-213), na China 1 a 2 /100.000 (214, 215) e no Japão há uma maior variação de dados publicados oscilando entre os 1 e os 10/100.000 (216-219)

PREVALÊNCIA DA EM EM ÁFRICA E NO MÉDIO ORIENTE

No Médio Oriente a prevalência da EM varia entre os 7 a 8/100.000 na Jordânia e Arábia Saudita; os 10 a 24/100.000 no Koweit e os 29 a 38/100.000 em Israel (2, 209)

Poucos dados existem sobre a prevalência da EM no Continente Africano. A doença parece ser excepcional nos autóctones de raça negra (220-223). Nos finais dos anos oitenta foram identificados no Quênia vários casos de EM, o que levantou a hipótese de foco epidémico (224) que parece contudo estar em relação com a instalação dum moderno hospital em Nairobi com RM e Neurologia (222).

Na Tunísia e em Marrocos, apesar de não haver um estudo epidemiológico de prevalência há registos de doentes e séries hospitalares publicadas (220, 225), levando a considerar que a EM será aqui mais frequente que na África Equatorial.

Os dados mais exaustivos relativamente à prevalência da EM no continente Africano dizem respeito à África do Sul. Aqui as prevalências da EM descritas variam de acordo com a etnia e a idade de migração, sendo de 13/100.000 nos habitantes caucasianos que migraram do Reino Unido e 4/100.000 nos africanos de etnia variada, incluindo Boers. A doença é excepcional entre os autóctones de raça negra (226-228).

PREVALÊNCIA DA EM NA AUSTRÁLIA E NOVA ZELÂNDIA

Na Austrália e Nova Zelândia há uma grande profusão de estudos epidemiológicos sobre a EM. Nestes países do hemisfério sul, um gradiente de prevalência com a latitude continua a ser relatado.

Na Austrália McLeod e cols em 1994 (229) encontraram, ajustando a prevalência por grupo etário, uma prevalência para a EM de 11.8 /100.000 em Brisbane a norte e de 75.6 / 100.000 em Hobart, na Tasmânia, a sul. Barnett e cols. reportaram em 2003 (230) um aumento significativo da prevalência da doença em Newcastle entre 1961 e 1996 que atribuem ao aumento da esperança média de vida dos doentes e a um aumento da incidência no sexo feminino.

Na Nova Zelândia os dados publicados em 1987 sobre a epidemiologia da EM sustentam a existência dum gradiente de prevalência norte-sul. No norte em Waikato a prevalência encontrada foi 24 / 100.000 e no sul em Otago 69/ 100.000 (231). Este gradiente norte-sul, continua a ser encontrado em estudos mais recentes e parece ser independente da diversidade étnica do país (232, 233).

PREVALÊNCIA DA EM NA EUROPA

Há uma grande profusão de estudos sobre a epidemiologia da EM na Europa. Os dados relatados revelam uma grande variabilidade da prevalência da doença que, contudo, não está em relação com um gradiente de latitude. Provavelmente estas variações reflectirão a grande heterogeneidade genética da Europa, local geográfico, desde tempos ancestrais, de miscigenação de raças e povos.

As taxas mais elevadas de prevalência de EM no continente europeu foram encontradas na Finlândia com valores recentes estimados em 202/100.000 (234) e na Escócia com valores variando entre os 145 e os 193/100.000 (113, 235-237). No restante Reino Unido e República da Irlanda a prevalência da EM varia entre 66 e 168/100.000 (117, 238).

Nos países escandinavos a frequência da EM é elevada, com prevalências entre os 75 e os 150/100.000 na Noruega, excepto entre os Lapões onde a prevalência é inferior a 40/100.000 (239-241); 112/100.000 na Dinamarca (242) e de 96/100.000 na Suécia (243), havendo relato da diminuição da incidência em Gotemburgo nos últimos anos (244).

Na Europa central as prevalências relatadas variam entre 85 e 108/100.000 na Alemanha (245-248), República Checa (249), Hungria (250) e Polónia (248) e, na Suíça, a prevalência estimada é de 110/100.000 (251, 252). Na Rússia a prevalência reportada situa-se em valores próximos dos 30/100.000 (253) com um relato recente dum estudo realizado na Sibéria, na região de Novosibirsk, reportando uma prevalência de 54,4/100.000 (254). Na Ucrânia a prevalência estimada foi de 41/100.000 e, na Lituânia, 35/100.000 (255).

Em França e na Itália continental as prevalências de EM reportadas situam-se entre os 50 e os 100/100.000 (256-263).

Nas ilhas italianas do Mediterrâneo – Sicília e Sardenha – os estudos epidemiológicos sobre EM produziram resultados imprevistos. Na Sicília (37º de Lat Norte), as prevalências encontradas em sucessivos estudos realizados são da

ordem dos 50/100.000, idênticas portanto às prevalências estimadas no Norte da Itália (Lat 44° N), contrariando assim o postulado da variabilidade da prevalência com a latitude; na Sardenha (40 ° Lat N) as taxas de prevalência encontradas de 144 e 152 / 100.000 (264, 265) são idênticas à dos países do Norte e Centro da Europa. A relação que foi encontrada nos doentes da Sardenha com o haplotipo DR4 do complexo HLA, sugere uma forte influência dos factores genéticos enquanto determinantes da grande variabilidade das taxas de prevalência da doença (2, 266)

Corroborando esta hipótese estão os dados obtidos nos estudos realizados em Malta (Lat 35° N) que apuram para esta Ilha taxas de prevalência de 4 (267) e 19/100.000 (268), surpreendentemente baixas quando comparadas com as encontradas nas Ilhas vizinhas da Sicília e Sardenha. Efectivamente a origem étnica dos Malteses é distinta da dos outros povos vizinhos do Mediterrâneo (268).

Na Grécia as taxas de prevalência da EM variam entre os 29,5 e os 38,9/100.000 (269, 270), contrastando com a Croácia onde os valores relatados são bastante elevados (271), com zonas com focos de altíssima prevalência como é o caso da cidade de Cabar, onde a prevalência encontrada foi de 205/100.000 (272) e da região de Gorski-Cotar onde a taxa de prevalência apurada foi de 151/100.000 (273).

Na Turquia, devido à organização sanitária do país e à dificuldade em obter registos fidedignos, os investigadores que realizaram estudos epidemiológicos sobre a EM optaram por uma metodologia de inquérito porta a porta. Na área urbana de Istambul a prevalência de EM foi de 101/100.000 (274) e de 51/100.000 num estudo levado a cabo pela mesma equipa em três distritos rurais na vizinhança do Mar Negro (275).

Durante o *International Symposium "The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Europe – An update"* um dos eventos mais importantes no domínio do conhecimento da epidemiologia da EM na Europa, que teve lugar em Darmstad, na Alemanha, de 16 a 18 de Abril de 1993, foram exaustivamente apresentados e revistos todos os estudos realizados e em fase de projecto no Continente Europeu

(276). Este simpósio, no qual participei, apresentando o projecto do estudo a realizar no Concelho de Santarém (191), permitiu concluir que os países da Europa Meridional, eram regiões de prevalência média e alta de EM e que se constatava que o gradiente da prevalência com a latitude não era já patente de forma clara na Europa. O que se constatava era uma grande e inexplicada variabilidade da frequência da doença por vezes em regiões geograficamente vizinhas, mesmo tendo em consideração as limitações já anteriormente referidas destas comparações, relacionadas com a utilização de taxas brutas de prevalência. Na Rússia a prevalência reportada situa-se em valores próximos dos 30/100.000 (253) com um relato recente dum estudo realizado na Sibéria, na região de Novosibirsk, reportando uma prevalência de 54,4/100.000 (254). Na Ucrânia a prevalência estimada foi de 41/100.000 e, na Lituânia, 35/100.000 (255).

Figura 6 – Resumo dos principais estudos de prevalência na Europa



A grande profusão de estudos epidemiológicos, realizados na Europa do Sul nas duas últimas décadas, veio contradizer os postulados de Kurtzke. Não apenas ficou demonstrado que a prevalência de EM nestas regiões era consideravelmente superior à anteriormente estimada, como, sobretudo, revelaram uma variabilidade da frequência da doença, sem aparente relação com a latitude e vizinhança geográfica, levando a admitir a existência doutros factores, nomeadamente

genéticos, enquanto determinantes das variações da prevalência encontradas. Efectivamente a Europa é uma região de miscenização de povos e migrações humanas que, ao longo de séculos, contribuíram para a grande diversidade genética e cultural que caracteriza a população do continente europeu (5).

Numa revisão recentemente publicada (6), Nils Koch-Henriksen e Per Soelberg Sørensen, não encontram já evidência na Europa Ocidental e dos Estados Unidos dum gradiente de prevalência norte-sul. Parece existir um aumento da incidência da doença, sobretudo no sexo feminino, o que está aparentemente de acordo com a influência de factores ambientais actuando a nível de grupos e populações muito mais do que a nível individual.

A EM na Península Ibérica

A Península Ibérica ocupa uma área de 581.000 km² no extremo sudoeste da Europa, entre os paralelos 36 e 44 de latitude norte e os meridianos 4 de longitude este e 10 de longitude oeste. É limitada a nordeste pela cadeia montanhosa dos Pirenéus, a noroeste, a oeste e a sul pelo oceano Atlântico, e a sudeste pelo mar Mediterrâneo, com uma extensão de costa de cerca de 4.118 Km. Esta localização geográfica da Península Ibérica influenciou a fisionomia e a História dos dois países que nela se formaram (Espanha e Portugal) e dos povos que a habitam, privilegiando, ao longo dos séculos, contactos e relações com grande diversidade de povos e culturas.

Estudos de Epidemiologia Descritiva

Os Neurologistas espanhóis têm tido um grande interesse pela epidemiologia da EM. Presentemente é possível afirmar que existe um adequado conhecimento da distribuição e frequência da doença em Espanha. Há uma grande profusão de estudos sobre epidemiologia da doença, cobrindo regiões distintas do país, incluindo as Ilhas Baleares no Mediterrâneo e as Canárias no Atlântico.

Este número elevado de estudos epidemiológicos confirma, de forma indiscutível, que a Espanha é uma região de média alta prevalência da doença.

Os primeiros estudos realizados em Espanha datam dos anos sessenta e basearam-se em registos hospitalares de unidades sanitárias cobrindo grandes áreas de referência. Têm assim múltiplos vieses. É o caso do trabalho realizado por Oliveras de la Riva na Catalunha, publicado em 1968 (277), no qual é estimada uma prevalência de 6,5/100.000.

Durante os anos oitenta foram publicados vários outros estudos estimando prevalências inferiores a 12/100.000 (278-282), mas que enfermam contudo dos mesmos problemas metodológicos. Alguns destes estudos procuraram avaliar igualmente a incidência. Os valores publicados são igualmente baixos com incidências variando entre os 0,6/100.000 /ano (278) e 1,35 em Salamanca e Zamora regiões nas quais as prevalências estimadas foram respectivamente 10,6 e 11,6/100.000 (282)

Em 1990 foi publicado o estudo realizado por Jordi Matías-Guiu no distrito sanitário de Alcoy, na Província de Alicante, que reportou as mais elevadas taxas de prevalência e incidência de EM até então encontradas em Espanha: prevalência 17/100.000 e incidência 2,24/100.000/ano (283). Este estudo teve o mérito de escrutinar uma área geográfica mais circunscrita (133,915 habitantes), com limites bem definidos, relativamente isolada e dependente duma única unidade de saúde hospitalar. Para além dos registos hospitalares incluiu um exaustivo estudo de

campo, sendo um dos primeiros estudos epidemiológicos de base populacional realizados neste domínio em Espanha.

Os trabalhos realizados na década seguinte constituem importantes marcos para o conhecimento da frequência da EM em Espanha. Metodologicamente são bem diferentes dos anteriores, usando e adaptando a metodologia da “*aranha*” introduzida por Geoffrey Dean nos países mediterrânicos (9). Estudam populações mais reduzidas (entre os 30 e os 60.000 habitantes), estáveis, sem grandes migrações, com boa cobertura sanitária, exaustivamente escrutinadas durante um período considerável de tempo (quatro a cinco anos).

O estudo realizado por Óscar Fernández em Vélez (Málaga) publicado em 1994 foi o primeiro a ser realizado obedecendo a estes critérios (284). Estudou durante quatro anos uma população estável de 36.014 habitantes. A taxa de prevalência apurada - 53/100.000 (32-82; IC 95%) - permitiu classificar a Espanha, pelos critérios então vigentes, em região de elevada prevalência de EM. Óscar Fernández havia já conduzido anteriormente (1986) um estudo na Província de Málaga abrangendo cerca de 1 000.000 de habitantes, baseando-se em registos hospitalares e inquéritos postais dirigidos aos clínicos exercendo na zona (280). A taxa de prevalência então reportada foi de 11/100.000. As diferenças expressivas entre as taxas de prevalência encontradas reflectem bem a importância da adequada metodologia utilizada em Vélez. Neste estudo Óscar Fernández contou com o apoio presencial de Geoffrey Dean que, validando os casos detectados, acompanhou o desenrolar da investigação no terreno. Este trabalho constituiu um marco indiscutível na investigação epidemiológica da EM em Espanha e um modelo para os estudos que se seguiram.

Usando o mesmo método (pequenas populações estáveis escrutinadas durante um período de tempo longo) e, tendo igualmente a colaboração e supervisão de Geoffrey Dean, Bufill em Osona (Catalunha) (285) Uria em Gijon (Astúrias) (286), encontraram elevadas taxas de prevalência respectivamente de 58/100.000 (40-75; CI 95%) e de 65,1/100.000 (37,9-92,3; IC 95%). Uria apurou em Gijon uma taxa de incidência igualmente bastante elevada de 3,7 / 100.000 /ano (1, 4 – 7; IC 95%) (286).

Em Segovia, Pérez Sempere encontrou uma taxa bruta de prevalência de 56/100.000 (36-76; IC 95%) e uma incidência média de 3,2/100.000/ano (2-4,6; IC 95%) para o período de tempo compreendido entre 1980 e 1993 (287). Na publicação os autores chamam a atenção para um facto extremamente relevante, mas por vezes ignorado – a relação entre incidência e prevalência. Efectivamente, considerando a taxa de incidência encontrada em Segóvia de 3,2/100.000/ano e, atribuindo para o doente com EM uma sobrevida média de 30 anos, a prevalência bruta estimada por cálculo deveria ser de 96/100.000 (60-138; IC 95%), concluindo os autores que, atendendo ao facto das modernas unidades e serviços de neurologia terem em Espanha não mais de 30 anos, é possível que exista ainda um número importante de casos antigos de EM subdiagnosticados.

A produção científica neste domínio em Espanha não abrandou. Em Teruel (Aragão) Modrego Pardo encontrou uma taxa de prevalência de 32/100.000 (22,8-41,3; IC 95%) e uma taxa de incidência de 2,2/100.000 (288). Estes valores são surpreendentemente baixos, considerando os resultados apurados noutros estudos espanhóis previamente publicados. As maiores dimensões da população abrangida (143.680 habitantes), a sua estrutura etária, bem como variáveis relacionadas com a estruturação dos serviços sanitários locais, poderão explicar a relativamente baixa taxa de prevalência encontrada. Na realidade, ulteriormente, no vizinho Distrito Sanitário de Calatayud, igualmente na Província de Aragón, a prevalência estimada foi de 58/100.000 (39-79; IC 95%) (289). Em Móstoles (18 km ao Sul de Madrid) a prevalência encontrada foi de 43,4/100.000 (34,7-53,7; IC 95%) (290) e em Valladolid (200 km a norte de Madrid) foi de 58,3/100.000 (291).

Em 2007, um estudo conduzido em Santiago de Compostela (Galiza), revelou uma prevalência de 79/100.000 e uma incidência de 5,3/100.000 (292). Estas taxas publicadas eram, na altura em que foram obtidas, as mais altas apuradas em Espanha.

Recentemente, em 2012, Óscar Fernández, publicou os resultados dum estudo realizado em Málaga, usando uma metodologia de captura-recaptura, obtendo uma taxa bruta de prevalência de 125/100.000 (102-169; IC 95%) (115).

Este estudo é de base Hospitalar, envolvendo os dados de quatro unidades da Província de Málaga, cobrindo assim uma população alvo de 1.528.851 habitantes.

A data de prevalência escolhida foi 31 de Julho de 2008. Os dados deste estudo merecem algumas reflexões. Aceitar que a prevalência da EM em Málaga mais do que duplicou em 14 anos, implica admitir uma taxa de incidência, muito superior à que tem sido reportada noutros estudos em Espanha. Teríamos em alternativa que assumir como muito subvalorizada a taxa de prevalência encontrada no primeiro estudo realizado por Óscar Fernández em Vélez (Málaga) em que a prevalência da doença então apurada foi, como já previamente referido, de 53/100.000. Metodologicamente contudo este estudo seguiu a traça da grande maioria dos trabalhos realizados neste domínio no sul da Europa e os valores de prevalência encontrados são condizentes com aqueles outros reportados nos estudos realizados quer em Espanha quer em países vizinhos. Sublinhando que este estudo é institucional e não de base populacional, admitimos que esteja sujeito aos vieses dos estudos hospitalares. É credível admitir que o grande prestígio nacional e internacional justamente alcançado pelos Neurologistas das Unidades Hospitalares de Málaga no tratamento e acompanhamento dos doentes portadores de EM, atraia um número elevado de doentes não residentes, provenientes doutras regiões, empolando assim artificialmente a taxa de prevalência.

O conhecimento sobre a distribuição e frequência da EM em Espanha não se confina ao continente, existindo hoje um conhecimento sobre a epidemiologia descritiva da EM nas Ilhas Canárias e nas Baleares.

Nas Canárias o primeiro estudo foi realizado por Sosa na Grande Canária (Las Palmas) em 1983 (278). Foi, como já anteriormente referido, um estudo de base institucional apurando uma taxa de prevalência bruta de 6,2/100.000. Em Lanzarote a prevalência reportada em 1989 foi de 15/100.000 (293). Um estudo de base populacional, conduzido posteriormente em 2005 em La Palma, encontrou uma taxa bruta de prevalência de EM de 42/100.000, estimando uma incidência de 2,25/100.000/ano (294).

Nas Ilhas Baleares no Mediterrâneo, o estudo conduzido em Menorca, estimou uma prevalência de 68,6/100.000 (50,3-91,6; IC 95%) e uma incidência média de 3,4/100.000/ ano (295). Na altura em que este estudo foi reportado estes eram os valores mais altos encontrados em território Espanhol. Considerando que as Ilhas Baleares se situam no Mediterrâneo numa latitude de 39,9º N e as Canárias, são

ilhas atlânticas, ocupando uma latitude de 28° N, distando apenas cerca de 200 km da costa Africana, se existisse um inequívoco gradiente decrescente norte-sul, seria de esperar encontrar nestas ilhas taxas de prevalência muito mais baixas.

Um adequado conhecimento da prevalência (número total de casos vivos, residindo num determinado local, numa data definida, por cada 100.000 habitantes) é fundamental para planificar recursos e cuidados de saúde. Os estudos de prevalência são mais fiáveis e sujeitos a menos vieses. As variações de prevalência ao longo do tempo dependem das variações da Incidência, mas também doutros factores que reflectem a qualidade dos cuidados de saúde numa determinada região, tais como a capacidade de diagnóstico frequentemente associada a recursos médicos especializados e a taxa de mortalidade. Pelo contrário o conhecimento da taxa de incidência fornece mais elementos sobre a história natural duma patologia. Conhecendo variações de incidência é possível tentar estabelecer relações com factores locais exógenos. Os estudos de Incidência estão contudo sujeitos a muitos vieses e, no caso da EM, em particular, uma das grandes dificuldades é por vezes determinar de forma precisa no tempo a ocorrência do episódio inaugural (296).

Vários estudos de Epidemiologia descritiva realizados em Espanha e já previamente citados, procuraram, para além da prevalência, estimar igualmente a incidência da doença nas mesmas populações alvo. Não foram contudo desenhados especificamente para este fim pelo que os resultados devem ser olhados de forma criteriosa. Há 2 estudos publicados que foram planeados e executados para estimar a taxa de Incidência; um realizado na Região Sanitária da Costa de Ponent (Barcelona), compreendendo um período de 10 anos (297), outro em Alcoi durante 12 anos (298). No primeiro os autores encontraram uma taxa de Incidência de 3,08/100.000/ano; este estudo tem contudo as limitações dum desenho retrospectivo.

O estudo levado a cabo em Alcoi, foi prospectivo e decorreu durante um período de tempo considerável (1986-1997), apurando uma taxa de incidência média de 2,82/100.000 / ano (2,05-3,77; IC 95%). Este último é o estudo de epidemiologia descritiva para estimar a incidência da EM de maior duração jamais realizado em

Espanha. Os autores reavaliaram neste Distrito Sanitário a prevalência, tendo estes dados sido publicados separadamente (299). Em 31 de Dezembro de 1997 a prevalência bruta estimada foi de 41,28/100.000 (31-53,6; IC 95%), valor muito superior ao encontrado anteriormente, em 1988, no mesmo Distrito Sanitário (17/100.000) (283).

Estes dois estudos de incidência realizados em regiões geográficas diferentes de Espanha, apuraram valores muito semelhantes de taxa de incidência. O estudo de Alcoi encontrou um aumento significativo da taxa de incidência da EM na segunda metade da década de oitenta (298).

Tabela 5 – Estudos de epidemiologia descritiva

Ano	Local	Latitude	População	Prevalência	Autor
1968	Catalunha (c)	42° N	?	6	O. de la Riva
1983	Las Palmas (p)	29° N	715 177	6	Sosa
	Cantábria (p)	43° N	522 000	5	Miró
1986	Málaga (prov.)	37° N	1 036 961	11	Fernández
1987	Aragão	42° N	1 230 000	9	Barduzal
1988	Alicante	38° N	133 915	17	Martín
	Salamanca	40° N	368 055	11	Ruiz-Ezquerro
	Zamora	41° N	224 369	12	
	Lanzarote	28° N	60 000	15	Garcia
1991	Gijón	43° N	81 462	23	Uria
	Navarra	42° N	516 000	16	Antón
1994	Vélez-Málaga	36° 45' N	36 104	53 (32-82)	Fernández
	Vic	41° 50' N	71 985	57 (40-74)	Bufill
1995	Segovia	40° 55' N	53 774	56 (36-76)	Sempere
1996	Gijón	43° 35' N	33 520	65 (38-92)	Uria
1997	Teruel	40° 25' N	143 680	32 (23-41)	Modrego Pardo
1998	Calatayud	41° 20' N	58 591	58 (39-78)	Pina
	Móstoles	40° 20' N	195 979	43 (35-54)	Benito-León
2018	Valladolid	41° 39' N	92 632	58 (44-76)	Tola
1999	Zamora	41° N	207 475	44	Ruiz-Ezquerro
2020	Alcoi	38° N	130 786	41 (34-54)	Mallada-Frechin
2001	Biscaia	43° N	500 668	47.7	Antigüedad
	Menorca	39° 47' N	67 009	69 (50-92)	Casquero
2025	La Palma	28° 40' N	81 507	42 (28-58)	Hernández
2001	C. Ponent (Barc.)	41° 50' N	1 046 969	48	Callén
2027	Vigo	44° 15' N	275 000	28	Muñoz
2029	Las Palmas	28° 40' N	82 623	78 (57-95)	Aladro
2003	Teruel	40° 25' N	58 666	75 (52-97)	Modrego
2004	Sant. de Compostela	42° 53' N	90 188	79 (60-97)	Ares

Os estudos caso-controle são de inestimável valor para fornecer pistas etiológicas em doenças de causa desconhecida. Na EM a realização de estudos caso-controle é particularmente complexa uma vez que se admite que os factores etiopatogénicos actuem nos primeiros anos de vida, muito antes do eclodir das primeiras manifestações clínicas da doença (83).

No Distrito Sanitário de Alcoi foi realizado um estudo caso-controle em que os autores encontraram uma relação estatisticamente significativa entre ser portador de EM e ter cães como animais de estimação, bem como residir na proximidade de aglomerados industriais de indústria têxtil, telas e derivados (300).

A associação genética entre a EM e o sistema HLA é bem conhecida (184, 185). Há uma associação mais ou menos forte em todas as populações caucasianas, entre EM e o haplotipo DR15/DQ6 (subtipos de Dr2 e DQ1). Há grande quantidade de estudos de epidemiologia genética em Espanha estudando estas associações genéticas usando as novas tecnologias de tipagem HLA baseadas na tipificação molecular, confirmando a existência desta associação na população espanhola (301). Constituem excepção as Ilhas Canárias onde se encontrou uma associação com o haplotipo DR4 (188), à semelhança da associação descrita na Sardenha (186, 265) e na Turquia (187).

EPIDEMIOLOGIA DA EM EM PORTUGAL

Contrastando com a riqueza de produção científica espanhola neste domínio há, infelizmente, ainda hoje, uma escassez de dados epidemiológicos sobre a EM em Portugal.

Apesar do Sistema Nacional de Saúde ter sido esboçado no início dos anos setenta, com o advento da revolução de Abril de 1974, a sociedade portuguesa experimentou um conjunto de convulsões e mudanças pelo que só em 1979

ficaram definidas as bases legais dum Sistema de Saúde moderno. Há escassa tradição de estudos epidemiológicos. A formação médica académica nesta área era até há pouco quase inexistente.

Geograficamente, na península Ibérica, Portugal está em continuidade com Espanha. Com esta nação partilha séculos de história, e as populações dos dois países têm origens étnicas muito semelhantes. As principais diferenças residem na maior influência dos Árabes no Sul de Espanha, nomeadamente na Andaluzia, donde foram definitivamente expulsos pelos Reis Católicos apenas no século XV (foram expulsos de Portugal em 1249).

Em finais dos anos setenta foi realizado por António Magalhães o primeiro estudo para procurar estimar a prevalência da EM na região Lisboa (302). Foi um estudo retrospectivo utilizando como fonte de informação única os arquivos dos Departamentos Neurologia das três grandes unidades hospitalares locais (Hospital de Santa Maria (HSM), Hospitais Cívicos de Lisboa e Hospital Egas Moniz). Foram identificados 149 doentes (98 do sexo F e 51 do sexo M). Apurou-se uma prevalência de 14,9/100.000.

Posteriormente foi tentada uma revisão crítica dos dados disponíveis, tendo sido verificado que era impossível apurar dados mais fidedignos (191). Os doentes estavam arquivados por nome e não por diagnóstico e os diagnósticos encontrados eram frequentemente registados apenas com a designação genérica de “doença desmielinizante”. A recolha de dados não obedeceu a uma pré-selecção de critérios de diagnóstico da doença, embora na altura a maioria dos neurologistas entre nós utilizasse os critérios de Schumacher. A morada dos doentes nem sempre pôde ser confirmada. Finalmente não foi possível recolher dados demográficos que permitissem caracterizar minimamente esta população de pacientes.

Com todas estas limitações, este estudo não teve outro mérito senão o de procurar estimar em Portugal, pela primeira vez, embora de forma grosseira, a prevalência da EM. A cifra obtida estava claramente muito subvalorizada como foi reconhecido pelo autor do trabalho (191). Esta taxa de prevalência era sintónica com as previsões de Kurtzke para os países do sul da Europa, pelo que teve uma imediata

aceitação e foi durante muitos anos o valor referencial quando se expunham dados sobre a frequência da doença em Portugal.

“Se não conseguires brilhar pelo talento, triunfa pelo esforço.”

Dave Weinbaum

Estudo realizado em Santarém: primeiro estudo de base populacional em Portugal. Um contributo pessoal

Ainda enquanto interno de Neurologia e jovem especialista, tive oportunidade de trabalhar com António Magalhães. Cedo reconheci que era imperioso ter dados nacionais fidedignos sobre a prevalência da doença.

Foi então possível estabelecer contactos com Óscar Fernández que acabava de concluir um estudo de base populacional para apurar a prevalência da EM em Vélez (Málaga) e com o epidemiologista irlandês Geoffrey Dean, que tão extenso contributo havia dado para o conhecimento da epidemiologia da doença realizando e supervisionando muitos dos estudos realizados na Europa Mediterrânica.

As influências recebidas nos contactos tidos com Óscar Fernández e Geoffrey Dean frutificaram na planificação dum estudo prospectivo de base populacional para determinar a prevalência da EM, optando por realizá-lo no concelho de Santarém, região com uma boa cobertura sanitária e com uma população estável de 62621 habitantes (censo de 1991).

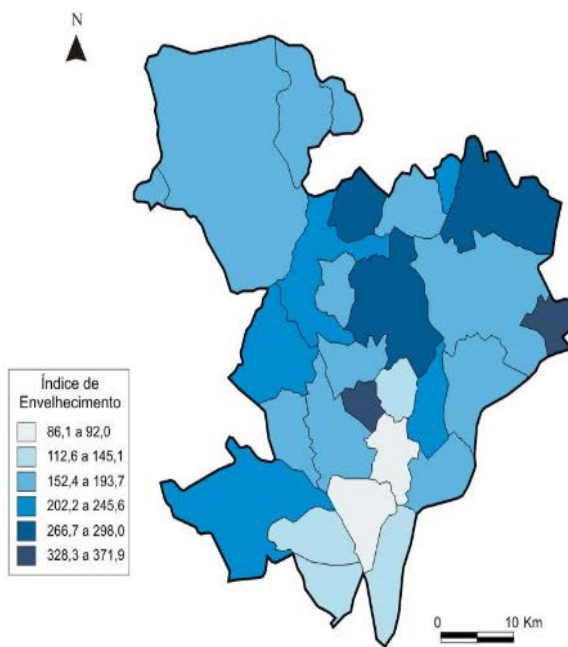
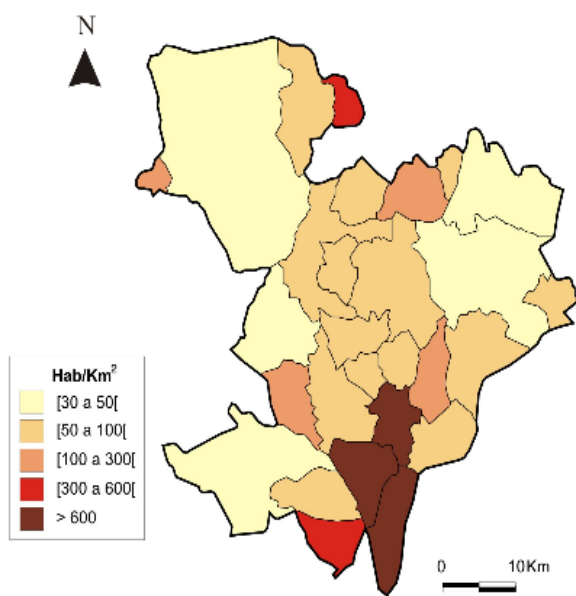
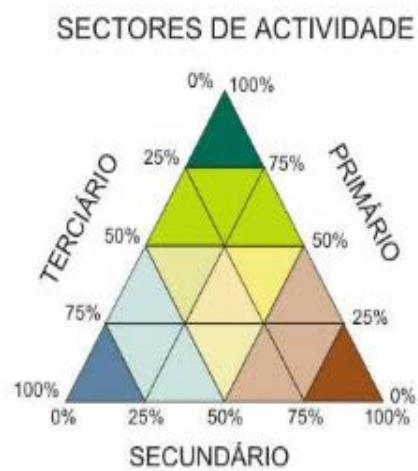
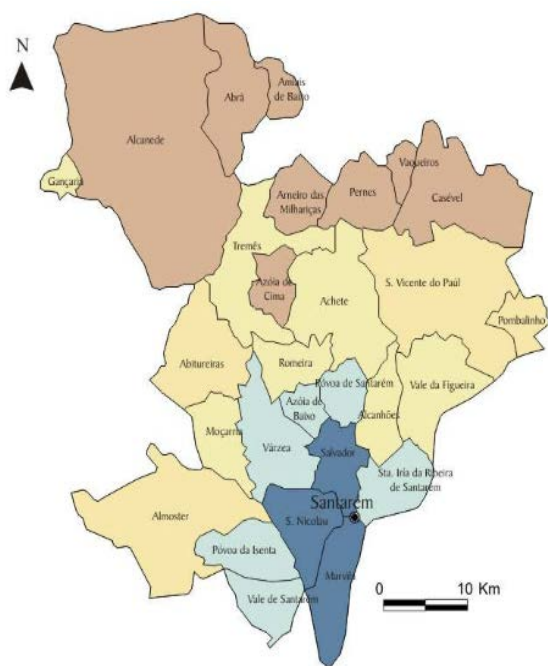
A ESCOLHA DO LOCAL. PORQUÊ O CONCELHO DE SANTARÉM?

A escolha de Santarém obedeceu a uma criteriosa selecção do local e da população alvo tendo tido em consideração vários aspectos: a) A Localização e acessibilidade do concelho b) Características da população residente c) Estrutura sanitária e organização local de cuidados de saúde.

Localização e acessibilidade do concelho de Santarém

O concelho de Santarém situa-se na zona centro do país (39,4 ° N), distando apenas cerca de 75 Km de Lisboa. Já na altura tinha bons acessos viários estando ligado a Lisboa por auto-estrada. Estende-se por uma área de 565,82 Km² de limites bem definidos, com uma população estável de 62621 (30056 sexo M, 32565 sexo F, censo de 1991), distribuída por 28 Freguesias (Fig. 7).

Figura 7- Concelho de Santarém



É um concelho misto urbano e rural. A Cidade de Santarém compreende quatro freguesias urbanas (S. Salvador, S. Nicolau, Marvila e Romeira) e as suas principais actividades são o comércio e serviços. As restantes 24 freguesias são predominantemente rurais, existindo alguma actividade industrial ligada à indústria dos óleos alimentares, tintas, cervejas e refrigerantes e têxteis. A pecuária tem ainda alguma importância com criação de gado equino, bovino e muar.

Características da população residente

A estrutura etária da população não difere significativamente da população europeia (303). Grande parte da população vive e reside no Concelho que tem uma taxa de imigração baixa. Há migrações internas que em geral são deslocamentos das freguesias periféricas rurais para as freguesias urbanas.

Evolução sócio-demográfica

Evolução Populacional

Santarém foi ao longo dos séculos uma zona territorial importante, povoada por diferentes culturas que aí deixaram as suas marcas e identidades que ainda hoje se perpetuam na diversidade genética da sua população.

Santarém será habitada desde os finais do Neolítico (IV Milénio a.C.). Posteriormente é provável que os Celtas tenham povoado estas terras na vizinhança do Tejo. Fenícios, gregos e cartagineses terão igualmente colonizado esta região antes dos Lusitanos (povo Indo-Europeu) que, no final do período do Bronze, deslocando-se das regiões montanhosas da Beira interior, fariam incursões até estas paragens (304). Posteriormente, em 138 a.C. será conquistada pelos Romanos e denominada Scallabis. Após a queda do Império Romano do Ocidente

(476 d.C), Scallabis ganhará importância entre bárbaros: Alanos, Visigodos e Vândalos (305).

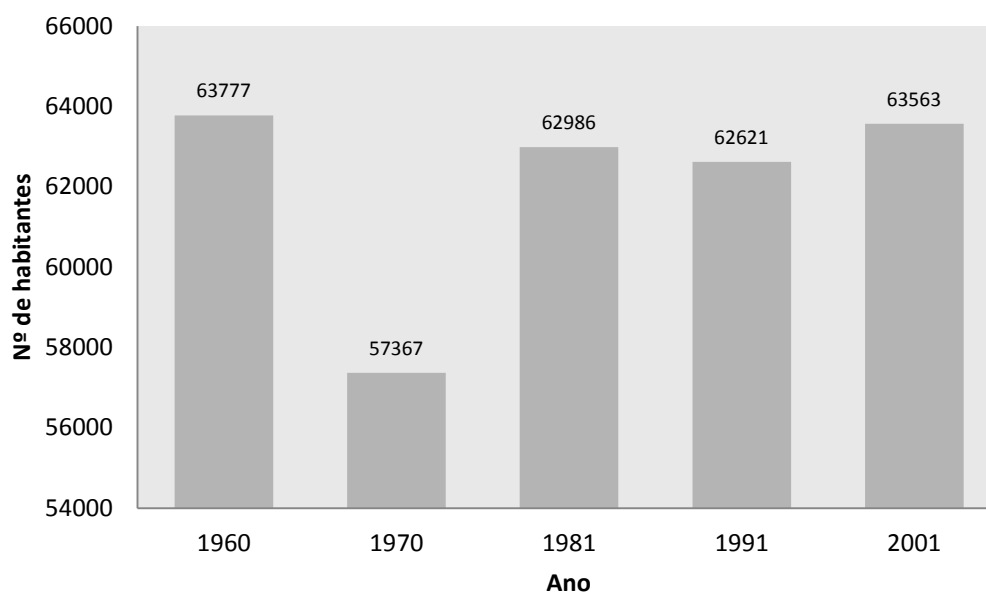
Em Maio de 711 d.C. o berbere Târiq entrou na península Ibérica e derrotou o exército do rei visigodo Roderico. Xantarín será um centro árabe importante a norte do Tejo, destacando-se pela criação de equinos e ainda pelas colheitas de trigo na lezíria, pela cultura da azeitona (al-zaytuna) e pela produção de azeite (al-zayt) (306).

Em 1147 a cidade de Santarém foi conquistada aos árabes por D. Afonso Henriques, recebendo carta de Foral em 1179.

Na Santarém de finais do século XIII, destaca-se a existência de *mercadores de grosso trato* (grande comércio) com a Flandres. Estavam isentos de alguns impostos e usufruíam de foro de cavaleiro. Na Santarém medieval, coexistiam comunas de judeus e mouros correspondendo às duas zonas típicas das cidades portuguesas deste período: a Judiaria e a Mouraria (307).

A evolução populacional do município de Santarém ao longo da segunda metade do séc. XX não conheceu grandes oscilações, estando quase sempre situada entre os 62,6 e os 64 mil habitantes. Apenas o ano de 1970 constitui uma exceção a estes números, com cerca de 57 mil habitantes (consequência do fluxo de emigração registado durante a década anterior, mas posteriormente compensado com o retorno de emigrantes no período pós-revolução de 1974).

Figura 8 – Evolução populacional no município de Santarém



Tendo em consideração os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), relativos aos recenseamentos, verifica-se uma taxa de crescimento médio decenal quase nula (cerca de 1 a 1,5%). A variação da população por freguesia no concelho de Santarém, entre 1981 e 1991, permite verificar a importância das freguesias urbanas na evolução populacional. Com efeito, as duas freguesias que registaram acréscimos demográficos significativos foram as de São Nicolau e São Salvador (entre os 21 e 25%), enquanto Marvila atingiu já uma certa saturação demográfica, levando a uma diminuição populacional. As freguesias com maiores quebras populacionais (superiores a 10%) associam-se a três tipos de situações distintas: freguesias com uma base económica excessivamente dependente do sector primário (casos de Pombalinho e Achete), freguesia da Ribeira de Santarém, em virtude da degradação acentuada do parque habitacional e freguesia de Pernes, alvo de problemas de natureza económica (308).

Estrutura Sanitária e Organização local dos cuidados de saúde

No início dos anos noventa, o Concelho de Santarém tinha já uma boa cobertura de cuidados primários (estimada em 75 %) e um moderno Hospital Distrital com as valências de Medicina Interna, Cirurgia, Urologia Oftalmologia, Medicina Física e de Reabilitação, Psiquiatria e, a partir de 1993, uma Unidade de Neurologia.

Centro de Saúde de Santarém

O Centro de Saúde Local tinha uma sede na cidade de Santarém na freguesia de S. Nicolau e 19 extensões, onde exerciam 36 Médicos de Família, incluindo o então director em exercício (Dr. J Marques).

Tabela 6 – Extensões do Centro de Saúde de Santarém

Extensões do Centro de Saúde de Santarém	
Abitureiras	Moçarria
Abrã	Pernes
Achete	Pombalinho
Alcanede	Póvoa da Isenta
Alcanhões	Póvoa de Santarém
Almoster	São Vicente do Paúl
Amiais de Baixo	Vale de Figueira
Arneiro das Milhariças	Vale de Santarém
Casével	Várzea

Cada médico de família era responsável por uma listagem de cerca de 1800 utentes inscritos.

A unidade de Saúde Pública era chefiada pelo Dr. Hélder Mendes, médico com interesse em epidemiologia e, juntamente com outros dois médicos, responsável no Concelho pelas Juntas de atribuição de Incapacidade. Desde cedo aderiu com entusiasmo a este projecto, tendo sido um elemento local inestimável para o bom termo do estudo.

A planificação deste projecto coincidiu no tempo com a reestruturação da Carreira Médica de Clínica Geral e com a organização e estudo dos ficheiros pessoais dos Médicos de Família inerente à sua passagem a Consultores de Clínica Geral, o que permitiu ter acesso relativamente fácil à informação clínica sobre os utentes.

Hospital Distrital de Santarém (HDS)

O HDS situa-se na Freguesia de S. Nicolau. Começou a ser construído em 1978. Começou a funcionar em 1985, com uma lotação de 414 camas, das quais 132 afectas à área médica e 20 à Psiquiatria e Saúde Mental, servindo uma população de aproximadamente 192.000 habitantes.

Em 1992, altura em que o estudo epidemiológico começou a ser desenhado, o Hospital não tinha ainda especialidade de Neurologia e todos os doentes deste foro eram encaminhados para o HSM em Lisboa. Era também no HSM que os Internos das especialidades de Medicina Interna e Psiquiatria faziam os seus estágios de Neurologia. O Dr. Jorge Roxo, Interno de Medicina Interna do HDS estagiou em Neurologia no HSM sob minha tutela e foi envolvido no estudo como coordenador local, sendo um elemento de valor inestimável na articulação com os profissionais do Hospital Distrital.

A partir de 1993 o HDS passou a ter uma unidade de Neurologia com 2 Neurologistas (Drs. Jorge Becho e Adelaide Palos). Estes médicos passaram a acompanhar doentes com EM do Concelho e contribuíram para o diagnóstico de

novos casos, tendo sido envolvidos activamente no projecto a partir de 1993 como Investigadores detectando e avaliando casos.

MÉTODO

Tipo de Estudo

Estudo de epidemiologia descritiva, observacional, transversal, de base populacional, para identificar a totalidade dos doentes com o diagnóstico definitivo de EM (critérios de Poser), vivos e residentes no Concelho de Santarém.

Objectivos

Estimar a prevalência da EM no Concelho de Santarém e secundariamente caracterizar do ponto de vista clínico e demográfico esta população.

Metodologia Seguida

O estudo começou a ser planeado em 1992, iniciando nessa altura os primeiros contactos locais com elementos do Centro de Saúde de Santarém (Drs. H. Mendes e J. Marques) e com os médicos do Serviço de Medicina Interna, Medicina Física e Reabilitação, Psiquiatria, Oftalmologia e Urologia do HDS.

Em Outubro de 1992, G Dean, deslocou-se a Portugal, onde permaneceu durante uma semana, visitando as diferentes extensões do Centro de Saúde de Santarém, tendo tido acesso aos registos dos Médicos de Família locais.

No final da sua visita G Dean aprovou o local escolhido no que dizia respeito às dimensões e distribuição etária da população residente e ainda à organização e registo de dados nos ficheiros dos Médicos de Família.

Foi seguida a mesma metodologia utilizada por investigadores que previamente estudaram a epidemiologia da EM em Espanha (309), Itália continental (262, 263, 310, 311), Sicília (312, 313), Sardenha (314) e Grécia (269). Consistiu em construir e manter activa durante o período de duração do estudo uma rede local, reunindo todas as fontes possíveis, por forma a detectar a totalidade dos doentes do Concelho.

Principais fontes de informação: Listas de utentes dos Médicos de Família do Concelho e ficheiros das Juntas de Incapacidade dos Médicos de Saúde Pública do Centro de Saúde.

Fontes de informação adicionais: Ficheiros dos Serviços de Medicina e Consultas de Medicina Física, Oftalmologia, Urologia e Psiquiatria do HDS; Ficheiros da Consulta de Esclerose Múltipla do HSM em Lisboa (na altura Hospital de Referência para o Distrito de Santarém) e ainda:

- a) Centro Privado local de Medicina Física e Reabilitação (SCALFIR)
- b) Ficheiros de Consultórios privados de Neurologistas (Prof José Ferro, Dr^a T P Melo), Neurocirurgiões (Drs. Paulo Martins e Bello da Silva) e Oftalmologistas (Drs R Puga e J Isabelinha) exercendo clínica privada no Concelho.
- c) Lares no Concelho de Santarém: Centro da Cruz Vermelha Portuguesa (Cidade de Santarém); Centro Social Interparoquial de Santarém (Cidade de Santarém); Lar de Santo António (Cidade de Santarém); Centro Social Paroquial de Santa Marta (Alcanhões); Centro Social da Freguesia da Moçarria; Centro de Repouso e Lazer Fonte Serra (Póvoa de Santarém); Casa de Saúde e Repouso de Santarém (Vale de Figueira); Centro de Apoio à Terceira Idade de Casével (Casével); Lar da Santa Casa da Misericórdia de Pernes (Pernes).

- d) Ficheiros do Centro de Ressonância Nuclear Magnética (RM) de Caselas (revisão dos dados dos doentes submetidos a exame neste centro desde 1989): Centro Privado de RM pioneiro, em laboração desde 1988, realizando na altura grande parte dos exames de RM do SNS do centro e sul do país.
- e) Ficheiros da Sociedade Portuguesa de doentes com EM (SPEM)

Operacionalização e duração do estudo

Conduzi o estudo no Concelho de Santarém durante um período de cinco anos, (Janeiro de 1994 a Janeiro de 1999). Durante o ano de 1993 defini as fontes principais e secundárias de recolha de informação, estabeleci os contactos locais e lancei campanhas de divulgação do estudo (último trimestre de 1993) com panfletos patrocinados pela SPEM, distribuídos nas farmácias do Concelho, nas Extensões do Centro de Saúde, no Pavilhão de Consultas externas do HDS e no Centro local de Medicina Física e Reabilitação (SCALFIR). Emiti ainda anúncios divulgando o estudo na Rádio Pernes e no Correio do Ribatejo.

No último trimestre de 1993 realizei duas sessões de formação sobre EM. A primeira teve lugar no Hospital de Santarém e destinava-se a divulgar a doença e o desenho do estudo junto do corpo clínico da instituição; a segunda, com o mesmo objectivo, foi dirigida aos médicos de família.

Estas reuniões foram repetidas anualmente (entre 1994 e 1999), divulgando a evolução dos trabalhos no terreno e os resultados entretanto obtidos, dando conta das dificuldades experimentadas e encontrando soluções conjuntas.

Em Janeiro de 1994 distribuí pelos Médicos de Família e Médicos do Hospital de Santarém um inquérito de notação de preenchimento muito simples, previamente elaborado para registo e identificação de doentes com EM já conhecidos bem como potenciais candidatos a este diagnóstico - indivíduos com queixas neurológicas evoluindo por episódios de exacerbação-remissão, e ainda portadores de incapacidade por doença crónica neurológica não identificada (Anexo).

Todos os casos seleccionados foram por mim observados, enquanto investigador principal, quer por referência à consulta de EM do HSM quer por observação mediante convocatória no Centro de Saúde, quer ainda na Consulta de Neurologia do HDS. Os portadores de grande incapacidade foram observados quer no domicílio (fazendo coincidir estas visitas com as visitas domiciliárias dos Médicos de Família) quer em lares. Desta forma só os doentes com diagnóstico definitivo de EM de acordo com os critérios de Poser (40), foram considerados na estimativa da prevalência da doença.

Recolhi os dados dos doentes utilizando como instrumento de notação uma grelha individualizada de registo de dados (Anexo), integrando variáveis demográficas (nome, data de nascimento, sexo, raça/etnia estado civil, escolaridade, profissão, actividade profissional, naturalidade, freguesia de residência, eventuais moradas anteriores e datas de mudança de residência) e variáveis clínicas (data de diagnóstico da doença, data provável do primeiro surto, sintomas inaugurais, forma evolutiva da doença, EDSS).

Não registei dados sobre medicação modificadora da actividade da doença. A primeira formulação de IFN beta aprovada (IFN β 1-b) foi introduzida em Portugal em finais de 1996 mas, devido aos custos elevados, só a partir de finais de 1998, o tratamento começou a ter expressão na prática clínica, pelo que este estudo foi conduzido maioritariamente num período pré-terapêuticas modificadoras.

RESULTADOS

Durante os cinco anos de estudo a rede construída no Concelho identificou 48 casos (13 M; 35 F) para minha observação, dos quais 29 (7 M;22 F), preenchiem critérios definitivos de EM (critérios de Poser).

Os 19 casos (7M; 12 F) que se apurou não reunirem critérios para o diagnóstico de EM, englobavam situações diversas (Tabela 7)

Tabela 7 –Casos identificados como não correspondendo a EM

Diagósticos	Sexo F N=14	Sexo M N=5	Total N=19
PS*/PD**/PA***	10	2	12
Fibromialgia	1		1
Vertigem Posicional Paroxística Benigna		1	1
Foria (diplopia recorrente)	1		1
Paraparésia Espática Hereditária ⁽¹⁾		1	1
Úveo-meningite ⁽²⁾		1	1
Status pós mielite ⁽³⁾	1		1
Nevrite Óptica (EM provável)****	1		1

PS* - Perturbações somatomorfas (icd-10 F 45); PD** - Perturbações dissociativas (conversivas) (icd-10 F 44); PA *** - Outras perturbações da ansiedade (icd-10 F 41); Nota - Diagnósticos formulados em consulta de Psiquiatria do HDS; ⁽²⁾⁽³⁾ Ver texto; **** Nevrite Óptica (EM provável) não cumpria critérios de disseminação temporal (texto)

O caso referido na tabela como nevrite óptica (EM provável) correspondia a uma doente, residente na cidade de Santarém, freguesia de S Nicolau, referenciada em Abril de 1995 à consulta do investigador principal no HSM.

Caso **** – Doente de 29 anos, professora primária, previamente saudável, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, com um episódio inaugural de diminuição da visão do olho direito (OD) que se estabeleceu em cerca de 48 horas, com dor à mobilização do globo ocular.

Observada uma semana depois do início dos sintomas, tinha uma acuidade visual de 10/10 à esquerda e 2/10 à direita. A fundoscopia era normal. Na avaliação dos campos visuais por confrontação, identificava-se um extenso escotoma para-central em OD e os reflexos pupilares fotomotores directo e consensual estavam diminuídos deste lado. O restante exame neurológico era normal. A doente foi medicada com 1 g ev de Metilprednisolona durante cinco dias consecutivos no HDS, com significativa melhoria nas semanas subsequentes.

RM de crânio realizada 3 semanas após o início da sintomatologia revelou duas lesões punctiformes, híper-intensas em T2 e iso-intensas em T1, na substância

branca do centro semi-oval à esquerda, sem captação de contraste para magnético.

Os potenciais evocados visuais (PEVs) mostraram um atraso na latência da onda P100 (135 ms) à direita sem alterações à esquerda, de acordo com uma lesão desmielinizante pré-quiasmática da via óptica direita. A avaliação analítica foi normal e não foi realizada punção lombar.

A doente recuperou integralmente a acuidade visual. Foi re-observada em consulta anualmente durante cinco anos subsequentes, sem novos sintomas. Uma RM de crânio repetida em 2001 (já após a conclusão do estudo) não mostrou novas alterações.

Este caso nunca preencheu critérios definitivos de EM durante todo o período de acompanhamento prospectivo (nunca houve disseminação temporal, acabando diagnosticado como nevrite óptica idiopática); não foi assim incluído para cálculo de prevalência e ilustra bem a importância de definir critérios de diagnósticos estritos em estudos epidemiológicos.

Três doentes (1F; 2M) estavam previamente diagnosticados nas listas dos médicos de família como sendo portadores de EM, mas a avaliação neurológica revelou tratar-se de patologias distintas.

Caso ⁽¹⁾ – Paraparésia espástica familiar

Doente sexo masculino com 46 anos, comerciante, residindo na freguesia de Alcanhões. Na altura em que foi observado (Maio de 1994) tinha já uma longa história de dificuldades na marcha, tendo os primeiros sintomas sido identificados na altura da vida militar. Não chegou a concluir a recruta e passou à reserva. Pai e avó materna com dificuldades na marcha e já falecidos. Irmã mais velha residindo na Suíça, deambulando com apoio de andarilho. Tinha um irmão mais novo de 44 anos aparentemente saudável residindo em Tomar.

A observação revelou pés cavus e uma paraparésia espástica, com reflexos osteotendinosos globalmente vivos, particularmente nos membros inferiores, onde eram poliginéticos e com área aumentada. Os reflexos cutâneo-plantares

desencadearam sinal de Babinski bilateral. Deambulava com o apoio bilateral de canadianas

Não eram detectáveis defeitos de sensibilidade e o doente não tinha queixas esfinterianas.

O diagnóstico de EM teria sido formulado 15 anos antes numa consulta privada em Lisboa onde o doente não voltou, tendo sido prescrita fisioterapia que cumpria por períodos.

O paciente foi referenciado pelo seu médico de família, que o registou no seu ficheiro com o diagnóstico de EM com base na informação recebida da consulta de especialidade. Tinha um relatório multiusos com um grau de incapacidade de 60 %, atribuído a EM.

Foi observado por mim na Extensão de Alcanhões. A história familiar revelando uma patologia neurológica com transmissão autossómica dominante e a observação realizada estavam de acordo com o diagnóstico de paraparésia espástica familiar (forma de transmissão dominante). Foi solicitada uma RM de neuro-eixo que revelou apenas atrofia medular sem outras alterações valorizáveis.

Caso ⁽²⁾ – Úveo-meningite. Homem de 39 anos (1994), natural e residente na freguesia de Amiais-de-Baixo, agricultor.

Havia sido observado na Urgência do HSM em 1991 por cefaleias holo-cranianas e diminuição da acuidade visual bilateral. Nessa altura foi observado por Oftalmologia e Neurologia e orientado para consulta de ambulatório. Na carta de informação de retorno havia referência à necessidade de fazer outros exames sendo considerada a possibilidade de EM. Foi esta informação que o médico de família registou e que motivou a referência

O doente recorreu a consulta de Oftalmologia privada em Santarém e melhorou significativamente com terapêutica com corticóide oral. Mantinha contudo cefaleias episódicas e auto medicava-se com analgésicos.

Observado em Fevereiro de 1994 na Extensão de Amiais de Baixo, as queixas de alterações visuais bilaterais as cefaleias não sugeriam EM. Discutiu-se com o doente a reavaliação em consulta do HSM de Neurologia e Oftalmologia, proposta que este aceitou, tendo sido diagnosticada uma úveo-meningite (provável síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

Caso ⁽³⁾ – Status pós mielite transversa. Mulher de 42 anos (1994), empregada em restauração, natural e residente na freguesia de Casével foi internada em 1982 no Serviço de Neurologia do HSM, por paraparésia que se instalou de forma subaguda ao longo de 48 horas. Ficou acamada com retenção urinária. Da informação recolhida no processo do internamento apurou-se que teria sido feita uma mielografia que excluiu compressão medular e PEMs que revelaram apenas alteração dos Potenciais Somatosensitivos de acordo com uma lesão medular a nível dorso-lombar.

Melhorou com injecções de ACTH IM, tendo tido alta com o diagnóstico de mielite (EM provável).

Fez reabilitação em internamento no Centro de Medicina Física e Reabilitação do Alcoitão. Recuperou sendo capaz de deambular sem apoio mas ficou com sequelas: prisão dos membros inferiores, dificuldades na marcha apressada e urgência urinária.

Ficou registada no seu médico de família como sendo portadora de EM e foi avaliada por Junta de Incapacidade tendo-lhe sido atribuída incapacidade de 65%.

Avaliada na Extensão de Casével, foi pedida uma RM de crânio que não revelou alterações. O diagnóstico final foi de *status* pós mielite.

Estes casos demonstram bem a importância da observação dos casos no terreno, revendo de forma crítica os diagnósticos prévios. Não sendo assim haverá a possibilidade de contabilizar para cálculo de prevalência falsos positivos, com enviesamento das taxas de prevalência calculadas.

Casos de EM e taxa de prevalência no concelho de Santarém

No dia 1 de Novembro de 1998 (dia de prevalência escolhido) existiam 29 doentes (22F; 7M) com o diagnóstico definitivo de EM (critérios de Poser), residentes no Concelho de Santarém (Tabela 8).

Tabela 8 – Casos de EM residentes no concelho de Santarém (1 de Novembro 1998)

	Idade de início (anos)	Sintomas Inaugurais	Idade (anos) (1998)	Tempo até ao diagnóstico (anos)	EDSS (1998)
Sexo Masculino					
ER	25	NO	27	1.3	1.5
	31	S	41	9.2	3.0
	31	NO	43	11.2	3.0
	34	S, P	43	8.2	2.5
	34	S, P	44	9.2	2.0
	30	TC	44	13.2	2.0
SP	35	TC	53	17.1	7.5
Média	31		42	9.9	3.1
Sexo Feminino					
ER	18	S, TC	28	9.2	1.5
	23	C	28	4.3	2.5
	27	S	52	24.0	3.0
	17	NO	47	28.9	3.0
	17	NO	19	2.3	1.5
	33	S, TC	37	3.3	1.0
	25	S	29	4.3	1.0
	32	S, TC	36	3.3	1.0
	23	TC	41	17.1	2.5
	27	S, TC	44	16.1	3.5
	47	S, TC	60	12.2	4.0
	22	P	31	8.2	1.0
	25	S	31	5.3	0.0
	22	S, TC	33	11.2	1.5
	38	S, P	46	7.2	1.5
	33	S, P	41	8.2	1.0
SP	21	S, TC	62	39.8	6.5
	27	S	50	22.0	8.0
	30	TC, P	49	18.1	6.0
	37	P	56	18.1	6.5
	20	S, TC	49	27.9	8.0
PP	54	TCzz	65	10.2	6.5
Média	28		42	13.7	3.2
Todos	29		42	12.8	3.2

Destes pacientes, 5 (4F;1M) foram casos “de novo”, diagnosticados durante o período temporal do estudo.

A taxa bruta de prevalência no Concelho de Santarém em 1 de Novembro de 1998 era de 46,3/100.000 (29,5-63,2; IC 95%). No sexo Feminino a prevalência era de 67,6/100.000 (39,3-95,8; IC 95%) e no sexo masculino 23,3/100.000 (6,04-40,5; IC 95%). Calculando a taxa de prevalência ajustada por idade, usando como referência a população *standard* europeia (Eurostat) (315), as ponderações reportadas por Zivadinov e cols. (316) e o programa Epidat para calcular o ajuste directo, obtemos uma taxa de prevalência corrigida que sobe ligeiramente para 49,1/100.000 habitantes (36,6-56,4; IC 95 %). Este valor de taxa de prevalência ajustada à idade da população de referência europeia será utilizado nas comparações com outros estudos.

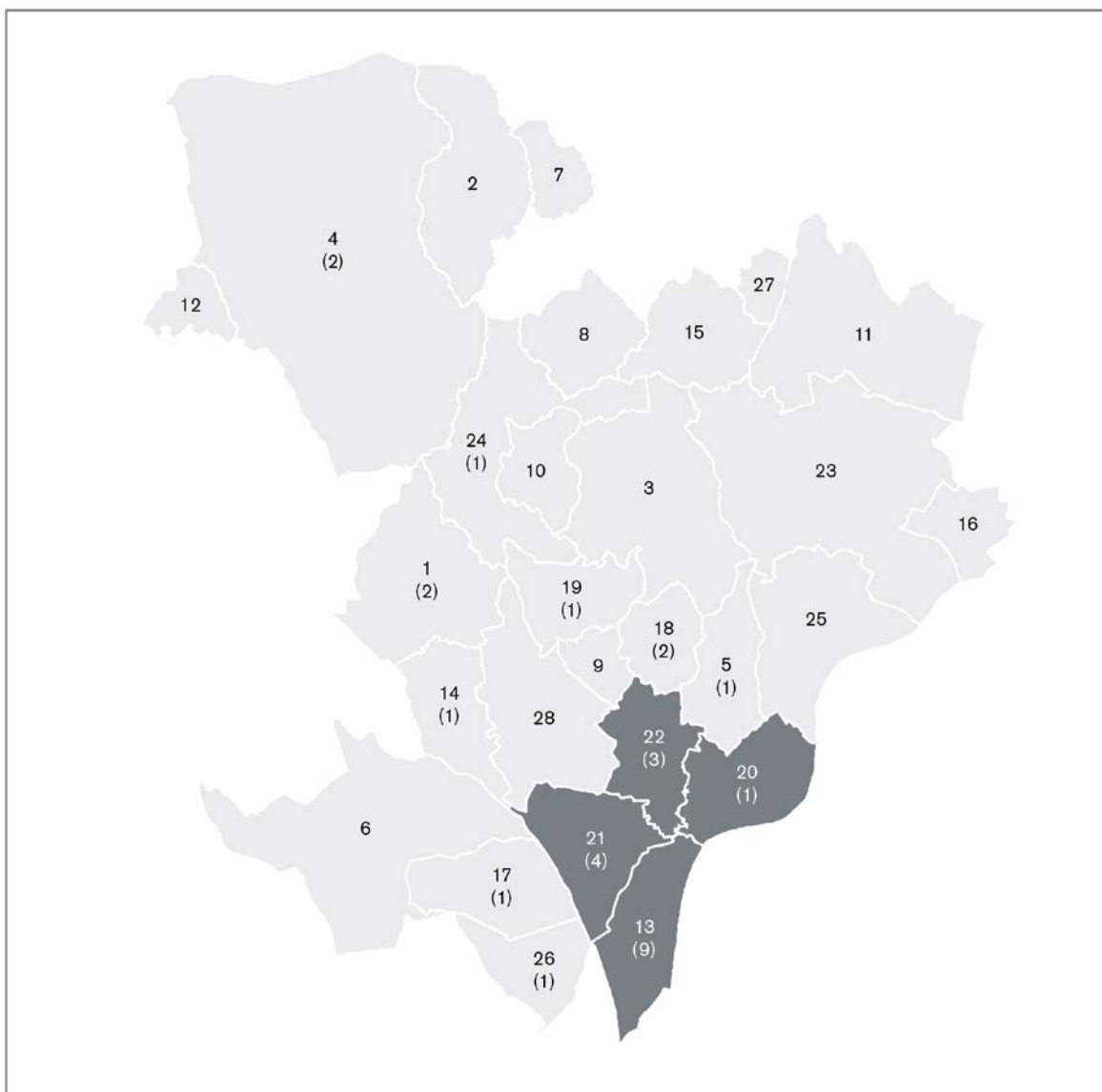
As taxas de prevalência por sexo e grupo etário estão apresentadas na tabela.

Tabela 9 – Taxas de prevalência de EM, por sexo e grupo etário

Idade (anos)	População			Doentes com EM			Prevalência/100,000		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
≤ 14	5,703	5,277	10,980	-	-	-	-	-	-
15-19	2,340	2,362	4,702	0	1	1	-	42	21
20-24	2,126	2,040	4,166	0	0	0	-	-	-
25-29	2,023	2,068	4,091	1	3	4	49	145	98
30-34	1,966	2,053	4,019	0	3	3	-	146	75
35-39	1,927	1,945	3,872	0	2	2	-	103	52
40-44	1,949	2,074	4,023	5	3	8	257	145	199
45-49	1,748	1,970	3,718	0	4	4	-	203	108
50-54	1,822	2,025	3,847	1	2	3	55	99	78
55-59	1,783	2,118	3,901	0	1	1	-	47	26
60-64	1,940	2,200	4,140	0	2	2	-	91	48
≥ 65	4,729	6,433	11,162	-	1	1	-	16	9
Total	30,056	32,565	62,621	7	22	29	23,3	67,6	46,3

A distribuição de casos pelas diferentes freguesias está representada na fig. 9.

Figura 9 – Distribuição de casos por freguesia



Mapa do Concelho de Santarém – Freguesias e, entre parênteses, número de doentes com EM identificados: 1 Abitureiras (2), 2 Abrã, 3 Achete, 4 Alcanede (2), 5 Alcanhões (1), 6 Almofter, 7 Amiais de Baixo, 8 Arneiro Milhariças, 9 Azoia de Baixo, 10 Azoia de Cima, 11 Casével, 12 Gancaria, 13 Marvila (9), 14 Moçaria (1), 15 Pernes, 16 Pombalinho, 17 Póvoa da Isenta (1), 18 Póvoa de Santarém (2), 19, Romeira (1), 20 Sta. Iria da Ribeira Santarém (1), São Nicolau (4), 22 São Salvador (3), 23 São Vicente do Paul, 24 Tremês (1), 25 Vale de Figueira, 26 Vale de Santarém (1), 27 Vaqueiros, 28 Várzea. (As 4 freguesias a escuro são a área urbana de Santarém, as restantes são rurais).

As Freguesias onde foram identificados mais casos são igualmente aquelas com menor índice de envelhecimento.

A importância das diferentes fontes na identificação de casos está representada na Tabela 10, onde são apresentados os casos identificados unicamente por cada fonte e que, portanto dificilmente teriam sido identificados se essa fonte de informação não existisse. Sem o envolvimento conjunto do Centro de Saúde, HDS e médicos especialistas com prática privada no concelho a taxa de prevalência calculada seria muito subestimada.

Tabela 10 – Fontes na identificação de casos

Fontes	Doentes / Fonte			
	M	F	Total	%
HDS	1	2	3	10
Centro de Saúde	2	5	7	25
Medicina Privada	1	2	3	10
HSM	1	3	4	14
Lares		1	1	3
Centro RM Caselas		1	1	3
Fontes Múltiplas	2	8	10	35

É aparentemente surpreendente a baixa prevalência encontrada acima dos 60 anos (altura em que a doença já praticamente não é incidente). Isto tem sido referido por outros autores (193, 317-319), o que pode ficar a dever-se quer a uma redução da esperança média de vida desta população mais significativa do que é habitualmente reportado na literatura (320), quer às limitações da metodologia escolhida para identificar casos nos grupos etários mais avançados que incluirão pacientes provavelmente mais incapacitados, confinados eventualmente a lares ou a núcleos familiares de acolhimento que poderão estar fora das suas Freguesias e Concelhos de origem (193, 321-323).

A taxa de prevalência ajustada por idade calculada no Concelho de Santarém (49,1/100.000 habitantes) foi semelhante à reportada nos países vizinhos da

Europa do sul, contrariando definitivamente as teses de Kurtzke que remetiam Portugal para uma zona de baixa prevalência da doença.

Análise das variáveis da coorte de doentes com EM

Variáveis demográficas

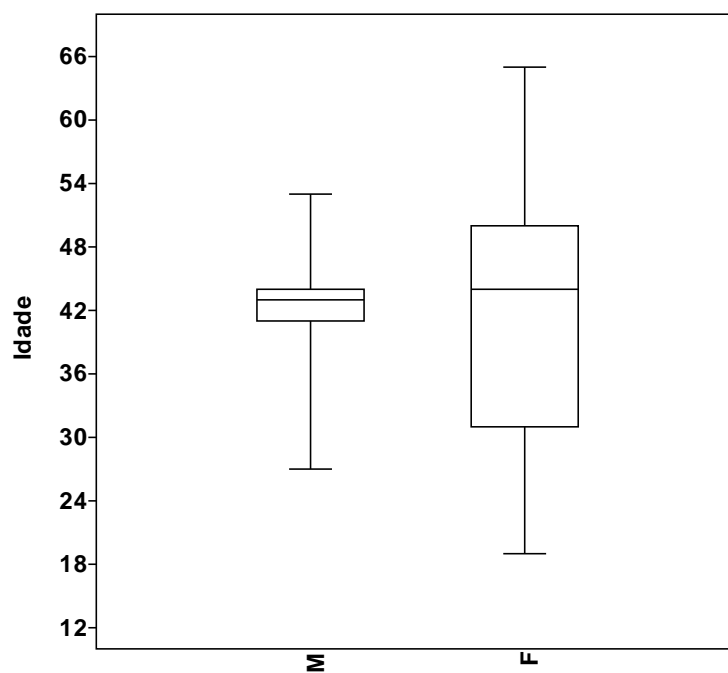
a) Sexo e Idade (data de prevalência 1 Novembro de 1998) (Tabela e Fig.)

A relação entre sexo feminino e sexo masculino nesta série era de 3/1, não havendo diferenças significativas entre as idades nos dois sexos (teste t variáveis independentes; $t = 0,95075$, $p=0,324$, ns).

Tabela 11 – Distribuição dos casos por sexo e idade

Sexo	Média de Idades	Mediana Idades	STD
M N= 7	42,3	Max = 53 Min = 27	43 +/- 7,7
F N=22	42,4	Max = 65 Min = 19	42,5 +/- 12,4
Total	42,3	Max = 65 Min = 19	42,36 +/- 11,9

Figura 10- Média de idades dos casos de EM, por sexo



$t = 0,95075; p=0,324$ ns

b) Estado civil

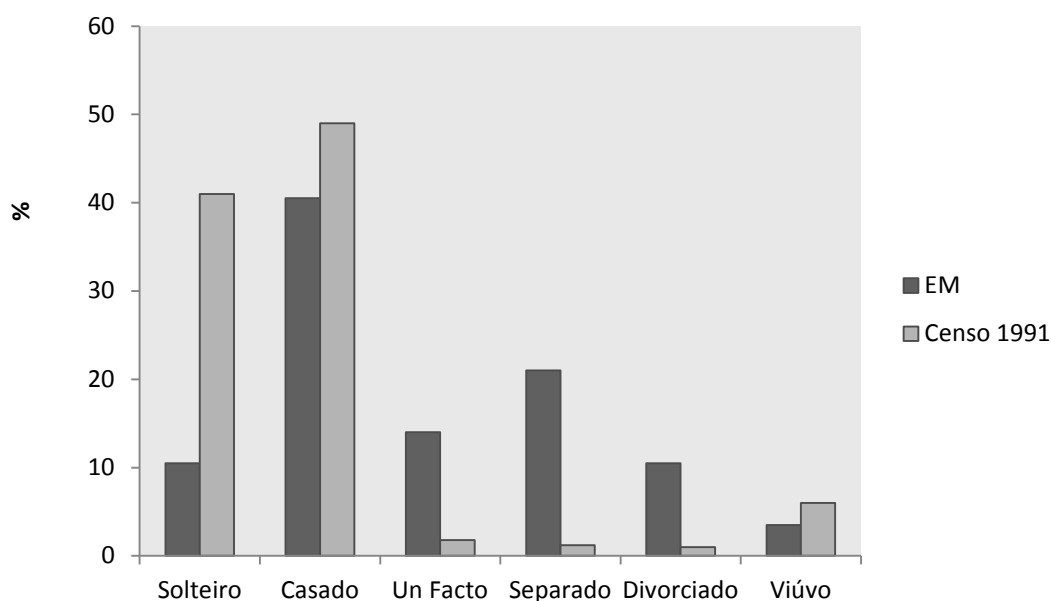
Dos doentes com EM, 3 eram solteiros (10,5%), 12 casados (40,5 %), 4 viviam em união de facto (14%), 6 eram separados (21 %), 3 divorciados (10,5%) e 1 viúvo (3,5%). Na tabela 12 e no gráfico de barras (figura 10), apresentam-se estes resultados comparativamente com a distribuição por estado civil da população portuguesa com mais de 18 anos (INE censo de 1991).

Tabela 12 – Distribuição por estado civil dos doentes com EM e comparação com a população portuguesa com mais de 18 anos (INE censo de 1991);

Estado Civil	EM %	Pop Port 1991%	SD erro dif CI 95%
Solteiro	10,5	41	0,303 * (0,143;0,371; IC 95%)
Casado	40,5	49	0,074 (-0,104;0,233; IC 95%) ns
União facto	14	1,8	-0,118 * (-0,286;-0,035; IC 95%)
Divorciado	10,5	1	-0,094 * (-0,254;-0,026; IC 95%)
Separado	21	1,2	-0,195 * (-0,372;-0,086; IC 95%)
Viúvo	3,5	6	0,030 (-0,107;0,158; IC 95%) ns
Total	100	100	

*Diferenças significativas (análise de intervalos de confiança a 95%)

Figura 11 - Distribuição por estado civil dos casos de EM e comparação com a população portuguesa com mais de 18 anos (INE censo de 1991).



Tal como Hammond (324) no estudo que realizou na Austrália em 1996 sobre variáveis socioeconómicas em doentes com EM, encontrei uma maior percentagem

de divórcios e separações na população com EM, quando comparada com a população portuguesa (censo de 1991).

Há igualmente uma diferença significativa de solteiros entre as duas populações mas tal deve-se, muito provavelmente, à pouca representatividade de casos com menos de 30 anos nesta coorte de pacientes. Igualmente, de acordo com o estudo realizado por Hammond, apurei, na série de Santarém, que os doentes separados ou divorciados estão significativamente mais incapacitados (teste Chi-Quadrado, $p < 0,01$, SPSS 16), 85% com um grau de incapacidade $\geq 6,5$ na EDSS, de acordo com os intervalos de corte definidos por Pittock e cols. (69, 70).

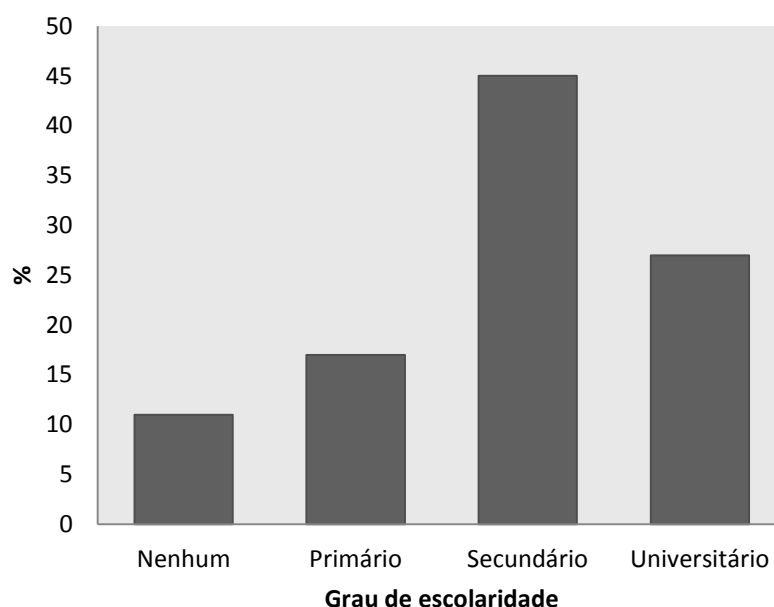
Os dados de Santarém e os de Hammond, na Austrália, sugerem que a EM, enquanto doença crónica incidente no adulto jovem, contribui para a desagregação do casal, e que, este facto, é mais relevante nos doentes mais incapacitados. É interessante constatar que, quando a análise é estratificada por sexo, esta diferença significativa só é encontrada quando o indivíduo afectado é do sexo feminino (teste exacto de Fisher $p < 0,05$). Há, assim, na nossa sociedade, factores culturais distintos nos dois sexos que irão provavelmente determinar a melhor ou pior aceitação do outro conjugue como indivíduo incapacitado, carecendo de apoios e eventual prestação de cuidados.

Apesar destes aspectos parecerem bastante plausíveis não têm sido reportados universalmente. Hakim (325) em 2000 e Green (326) em 2007, não encontraram no Reino Unido qualquer diferença na distribuição por estado civil dos doentes com EM quando comparados com a população em geral.

c) Escolaridade

Dos casos identificados no concelho de Santarém, 3 (11%) nunca tinham frequentado a escola ou não tinham concluído a instrução primária, 5 (17%) tinham a instrução primária completa, 13 (45%) tinham frequentado ou concluído o ensino secundário e 8 (27 %) tinham formação universitária.

Figura 12 – Distribuição dos casos de EM por grau de escolaridade (N=29)



Estes dados são significativamente diferentes dos dados nacionais da população portuguesa (INE censo 1991). Segundo estes dados, 34% da população nacional não frequentou a escola ou não concluiu a instrução primária e apenas 3% tinha formação universitária.

Quer Visscher em 1981 num estudo epidemiológico realizado na Califórnia (197), quer Hammond em 1996 na Austrália (324) encontraram um maior nível de escolaridade nos doentes portadores de EM.

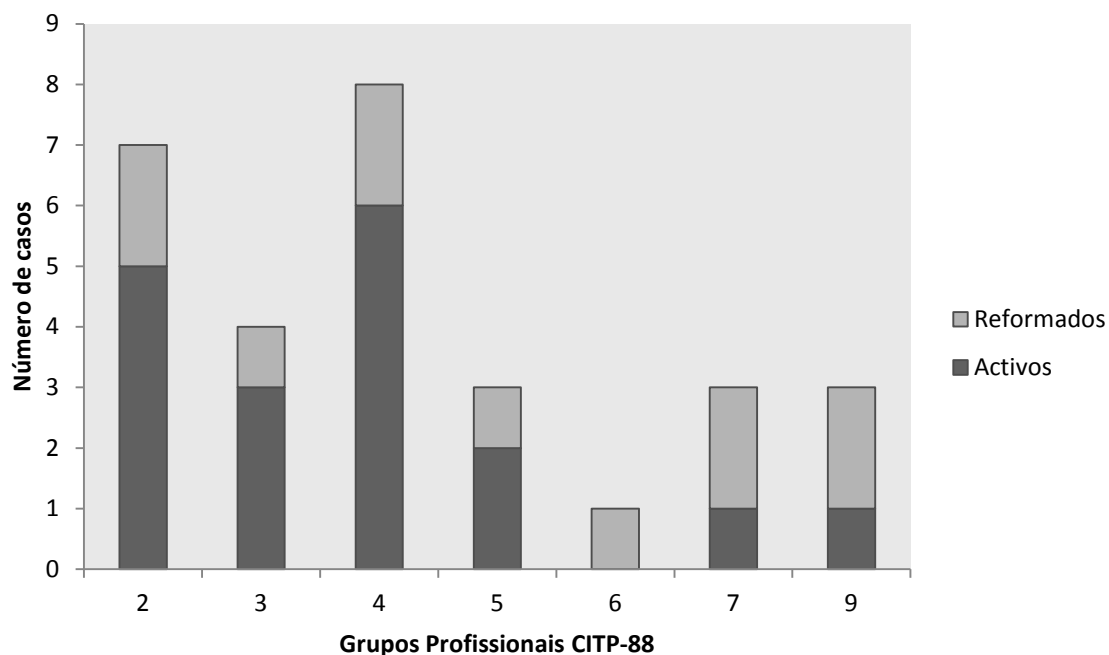
Lauer, pelo contrário, ao estudar variáveis sociodemográficas em doentes com EM nos Estados Unidos, não encontrou qualquer diferença entre o nível de escolaridade dos casos e da população americana (327). Este estudo de Lauer foi contudo institucional, sendo os pacientes exclusivamente recrutados em hospitais de Veteranos da II Guerra, tendo portanto esta amostra vieses que são aliás reconhecidos pelo próprio autor na discussão e conclusões do artigo publicado (327).

d) Profissões exercidas e actividade profissional

A classificação da profissão foi feita de acordo com a CIP-88 (Classificação internacional de profissões) (Anexo)

Os doentes com EM distribuíam-se pelos respectivos grupos profissionais de acordo com a fig. 13.

Figura 13 - Distribuição dos casos de EM por grupos profissionais CIP-88



Há um claro predomínio das profissões relacionadas com o sector terciário, com 19 doentes (65,5%) exercendo ou tendo exercido profissões dos grupos 2,3 e 4 da CIP-88.

Nesta série populacional, quando entrevistados, 10 doentes (35,5 %) estavam já reformados. Dos 19 doentes que permaneciam activos, 3 (10,4 %) encontravam-se em situação de baixa prolongada (mais de 3 meses consecutivos).

Tabela 13 - Estrutura da população activa no Concelho de Santarém (1991-2001)

Unidade Territorial	1991			2001		
	Sector Primário	Sector Secundário	Sector Terciário	Sector Primário	Sector Secundário	Sector Terciário
Concelho Santarém	9,6	33,0	57,4	5,0	27,8	67,1
Lezíria do Tejo	21,8	32,7	45,4	10,0	31,8	58,2
Continente	10,5	38,5	51,1	4,8	35,5	59,7

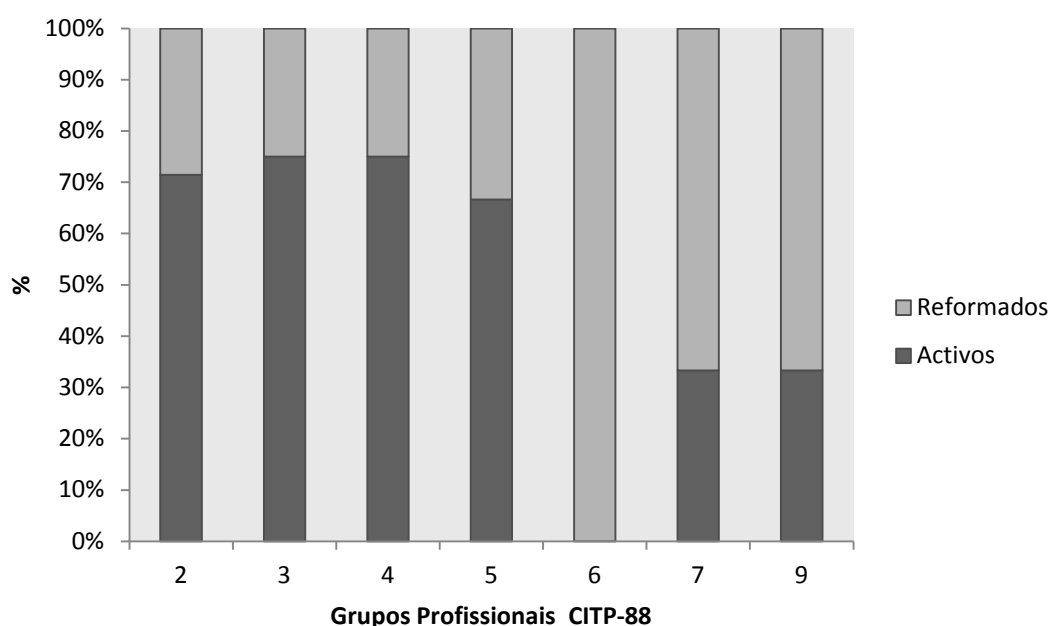
Fonte: INE (Recenseamentos da População, 1991 e 2001)

Na fig. 14 represento as percentagens de activos e reformados por grupo profissional. Podemos constatar que é nos grupos 6,7 e 9, que englobam profissões mais exigentes do ponto de vista do esforço físico, que existe uma percentagem maior de indivíduos reformados.

A reforma ocorreu em média 10 anos após o diagnóstico definitivo da doença (Min=2; Max=28) e cerca de 14 anos (Min=3,5; Max 30) após os primeiros sintomas da enfermidade (datas avaliadas de forma retrospectiva).

Estes dados estão de acordo com o que tem sido publicado por vários outros autores (328-330), corroborando o facto de a EM ser uma doença que tem um enorme impacto na capacidade produtiva dos indivíduos e reduz significativamente a sua vida activa laboral.

Figura 14 - Percentagens de activos e reformados por grupo profissional



Nesta coorte populacional de doentes, a situação de reforma ou de manutenção da actividade profissional tem relação estatística significativa com o grau de incapacidade avaliado pela EDSS. Sessenta e cinco por cento dos doentes com um grau de incapacidade grave ($\geq 6,5$ EDSS) estavam reformados (teste exacto de Fisher $p < 0,01$, SPSS 16). Esta relação estatisticamente significativa não é encontrada, contudo, nos graus de incapacidade ligeiros (≤ 3 na EDSS) (teste exacto de Fisher $p = 0,432$, ns, SPSS 16). Este fenómeno reflecte, muito provavelmente, o enfoque que a EDSS coloca nas capacidades motoras e de deambulação sugerindo que, nos doentes portadores de EM, haverá sintomatologia não avaliável pela EDSS, susceptível de ter um impacto relevante na actividade laboral, sendo impeditiva dum adequado desempenho profissional. Estes aspectos foram já notados por Pompeii e Smith (330, 331), que apontam a fadiga e as alterações cognitivas como factores determinantes da manutenção da actividade profissional.

e) Etnia

Todos os doentes identificados eram de raça branca, não tendo sido identificado nenhum doente pertencente a um grupo étnico particular.

f) Naturalidade e freguesias de residência à data do estudo

Vinte e sete destes doentes eram naturais do Concelho de Santarém, onde viveram toda a sua vida e apenas 2 não nasceram no Concelho (um doente do sexo masculino nasceu em Lisboa, outro do sexo feminino, nasceu na Amadora). Qualquer deles migrou para o Concelho de Santarém nos 15 anos que precederam o início do estudo. Só 1 paciente teve as primeiras manifestações da doença antes de residir no Concelho.

Dos 27 doentes naturais do Concelho 4 migraram deslocando-se das suas freguesias de naturalidade para outras freguesias dentro do Concelho. Eram todos doentes com EDSS superior a 6,5, que se deslocaram de freguesias periféricas do Concelho para freguesias da Cidade de Santarém: três destes doentes para lares (2 situados na freguesia de Marvila e 1 na de S. Nicolau) e um outro para casa de um familiar (freguesia de Marvila).

Tabela 14 – Doentes que migraram das suas freguesias de naturalidade para outras freguesias dentro do Concelho

Doentes / sexo	EDSS	Freguesia Naturalidade	Freguesia de Residência na data do estudo
M	7,5	S Vicente Paúl	Marvila – Lar Centro Social Interparoquial
F	8	Almoester	S Nicolau – Lar da Cruz Vermelha Portuguesa
F	6,5	Vale de Santarém	Marvila – casa de familiar
F	6,5	Várzea	Marvila – lar Santo António

Variáveis Clínicas

a) Data provável do surto inaugural e data de diagnóstico de EM

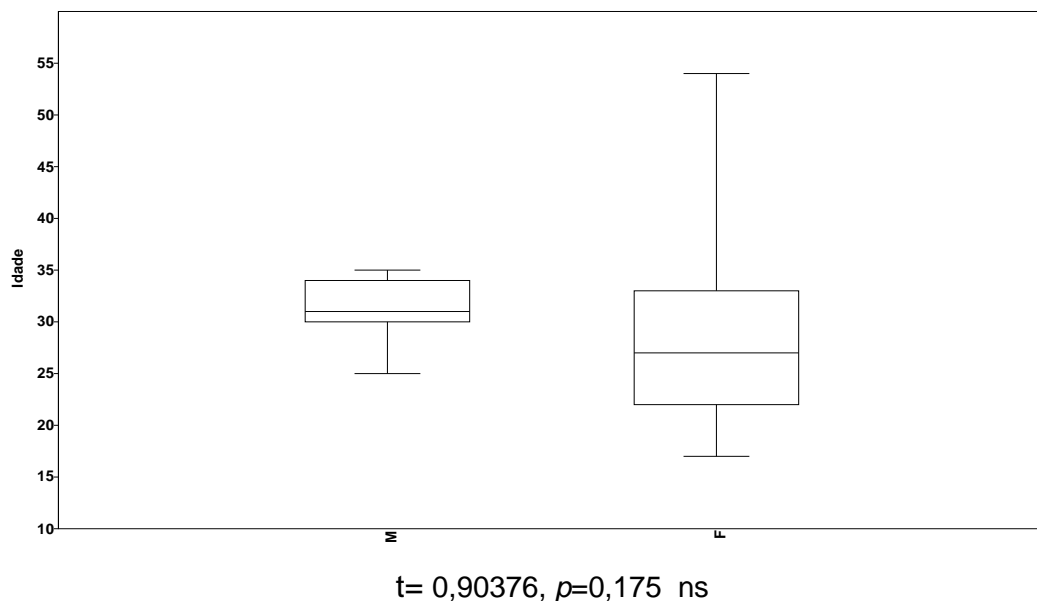
A idade provável em que ocorreram os primeiros sintomas (surto inaugural) está explicitada na figura 14. Esta data foi estimada considerando o episódio com sintomas plausíveis de serem atribuídos à doença, recordado pelo doente.

Há alguma incerteza devido ao tipo de recolha retrospectiva desta informação e ao facto de muitos pacientes terem já ideias preconcebidas em relação a estes dados.

Já a data de diagnóstico foi mais fácil de apurar de forma mais precisa, considerando a data da consulta em que o diagnóstico foi transmitido ao doente de forma categórica e definitiva.

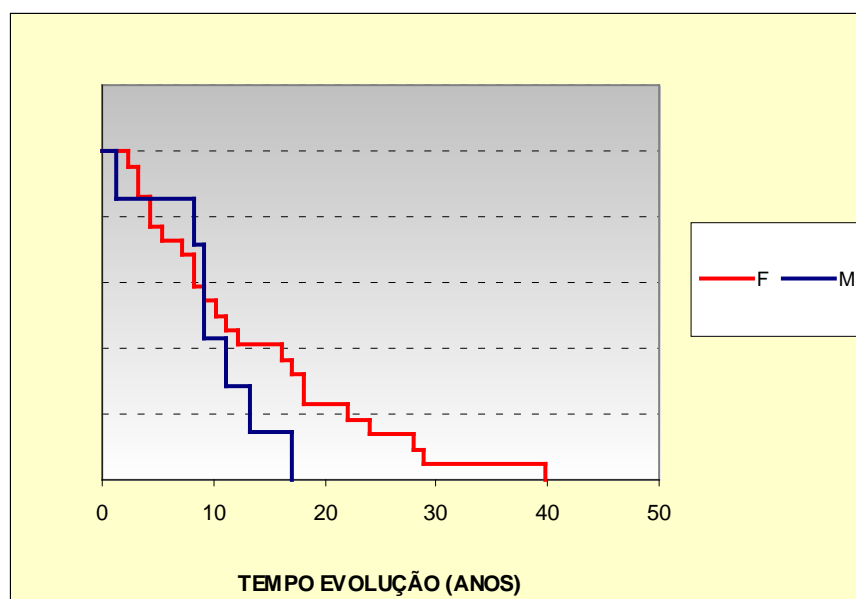
O surto inaugural surgiu em média aos 31,4 anos no sexo masculino (Máx.35; Min. 25 anos) e aos 28,1 anos no sexo feminino (Máx. 54; Min. 25 anos). Não há diferença estatisticamente significativa entre a idade de início da doença nos dois sexos (SPSS 16, teste de t para variáveis independentes, $t= 0,90376$, $p=0,175$) (Fig. 15).

Figura 15 - Idade provável do surto inaugural, por sexo



O tempo médio de evolução da doença nesta coorte populacional, contabilizado entre a hipotética data de início da doença e a data de prevalência (1 de Novembro de 1998), foi de 12,8 anos - 13,6 anos no sexo feminino e 9,1 anos no sexo masculino (Fig.16).

Figura 16 - Tempo médio de evolução da doença



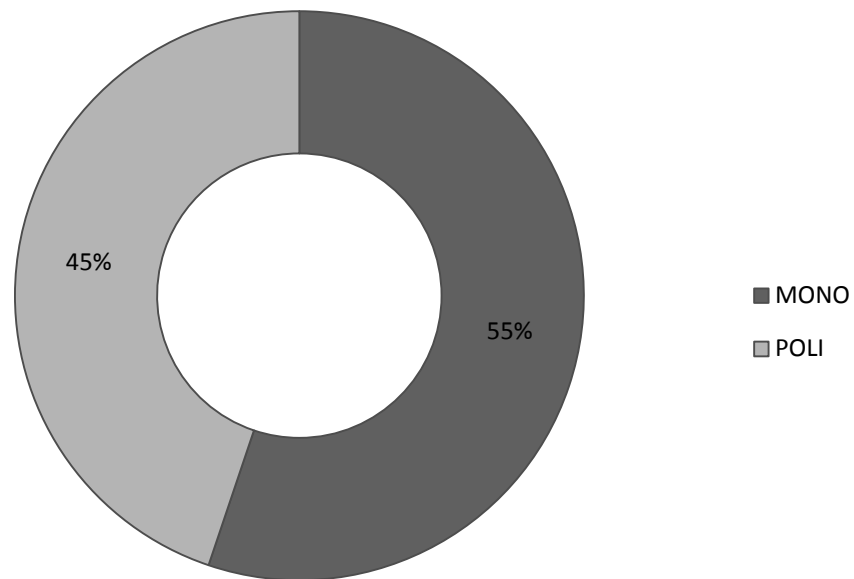
O tempo médio que decorreu entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo da enfermidade foi de $3,62 \pm 5,23$ anos (Max. 8,5; Min. 0,5). Todos estes valores são muito semelhantes aos obtidos por Óscar Fernández no estudo que realizou na província de Vélez-Málaga entre 1989 e 1992 (284).

b) Sintomas Inaugurais

Estes elementos clínicos deverão ser olhados com alguma reserva pois, não apenas são dados colhidos retrospectivamente, como ainda correspondem tão somente à memória que os doentes tinham da sintomatologia experimentada nos seus surtos inaugurais.

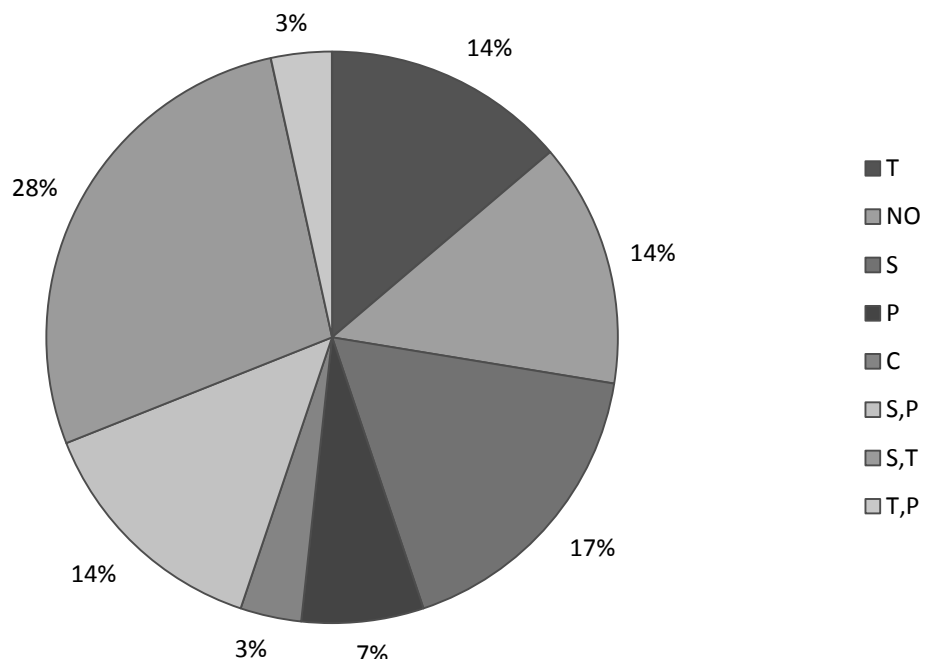
Aparentemente, dos 29 doentes com EM, 16 (55%) tiveram um surto inaugural monossintomático e 13 (45%) tiveram desde logo uma apresentação inaugural da doença com sintomatologia múltipla (fig. 17)

Figura 17 – Distribuição por tipo de surto inaugural (N=29): MONO = monossintomático; POLI = polissintomático



No gráfico da figura 18 represento em detalhe a forma de apresentação do surto inaugural de acordo com a informação recolhida.

Figura 18 - Forma de apresentação do surto inaugural (N=29);



T= tronco cerebral; NO= nevrite óptica; S= sensitivos (vias longas); P= piramidais (motores) C= cerebelosos; S,P= sensitivos e motores; S,T= sensitivos e tronco cerebral; T,P= tronco cerebral e motores

Nesta série predominam as formas com apresentação inaugural com sintomatologia sensitiva associada a sintomas do tronco cerebral (diplopia, vertigem, parestesias da face) (28%), seguindo por ordem de frequência surtos inaugurais com sintomatologia sensitiva pura (17%) e sensitivo-motora (14%).

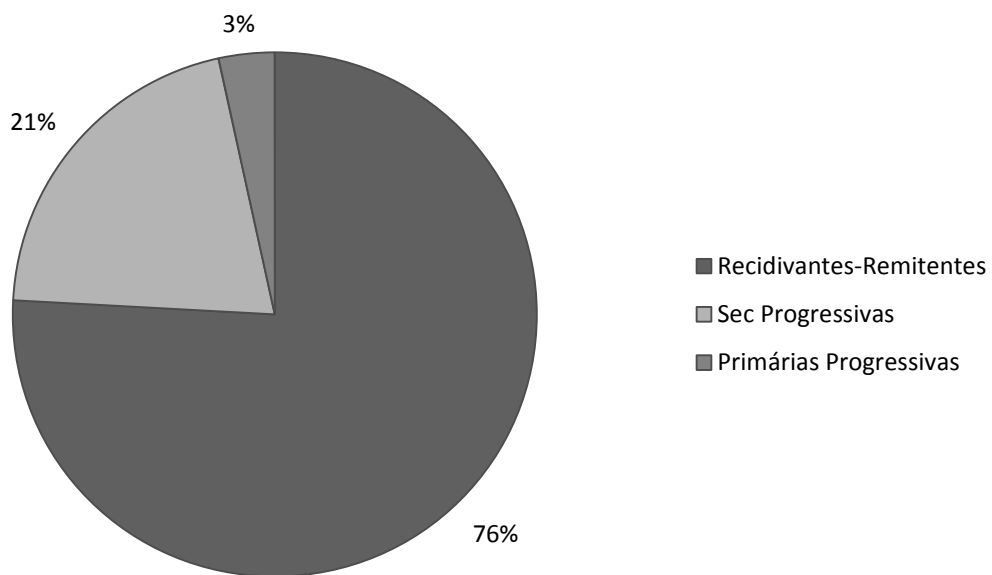
Descrevemos um predomínio de sintomas sensitivos nos surtos inaugurais o que está de acordo com o relatado por outros autores (284, 332-336). Em contrapartida descreve-se um número de casos com início com sintomas do tronco cerebral isolados (14%) ou em conjugação com outra sintomatologia (31%), que é superior ao que é referido na literatura por outros autores (284, 332, 333, 336). O número limitado de casos e a colheita retrospectiva da informação levam-nos a considerar estes dados com alguma reserva.

Não encontrei nesta coorte qualquer correlação entre o tipo de sintomatologia do surto inaugural e o prognóstico a longo prazo medido pelo grau de incapacidade (EDSS) na data de prevalência (Spearman rho = - 0,29, $p = 0,882$).

c) Formas Evolutivas da doença

Quando observados, 22 doentes (6 do sexo M; 16 do sexo F) (76%) tinham um padrão evolutivo recidivante-remitente, 6 (1 do sexo M; 5 do sexo F) (21%), evolução secundária progressiva e apenas 1 doente (3%) tinha uma forma primária progressiva da doença (Fig.19).

Figura 19 - Distribuição por forma evolutiva da EM (N=29)



Como seria expectável os doentes com formas secundárias progressivas tinham tempos de evolução mais longos (teste t variáveis independentes $p < 0,001$, SPSS 16) e estavam também mais incapacitados (80% EDSS $\geq 6,5$) (teste exacto de Fisher $p < 0,05$).

d) Incapacidade avaliada pela EDSS

Dos 29 doentes com EM, 20 (6 sexo M; 14 sexo F) tinham um grau de incapacidade medido pela EDSS menor ou igual a 3 (incapacidade ligeira a moderada) (69%), 3 (sexo F) (10%), tinham valores entre 3,5 e 6 (incapacidade moderada) e 6 (1 sexo M; 5 sexo F) (21 %) valores superiores a 6,5 (incapacidade grave), (Tabela 15) de acordo com os intervalos definidos por Pittock e cols. (69, 70).

Tabela 15 – Distribuição dos casos de EM por grau de incapacidade

	INCAPACIDADE*		
	Ligeira a moderada EDSS ≤ 3	Moderada EDSS ≥ 3,5 e ≥ 6	Grave EDSS > 6,5
N (%)	20 (69%) **	3 (10 %)	6 (21 %)

*Adaptado de Pittock e cols. (69, 70)

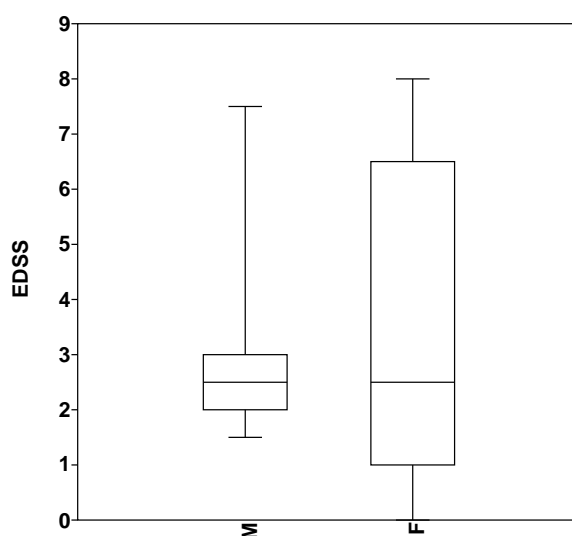
Os valores médios de EDSS nesta série de doentes são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 – Valores médios de EDSS (total e por sexo)

	N	Min.	Max.	Média	Desvio Padrão
EDSS total	29	0	8,0	3,0	+/- 2,3845
EDSS F	22	0	8,0	3,5	+/- 2,5295
EDSS M	7	1,5	7,5	3,0	+/- 2,0295

Não há diferenças estatisticamente significativas entre a incapacidade nos dois sexos (Teste de Mann-Whitney, $p= 0,876$ ns) (Fig.20).

Figura 20 – EDSS média dos casos de EM, por sexo



Teste de Mann-Whitney, $p= 0,876$ ns

Como seria expectável apurou-se existir uma forte correlação positiva entre o grau de incapacidade e o tempo de evolução da doença (Spearman $\rho = 0,727$, $p < 0,001$, SPSS 16).

COMENTÁRIOS

O Concelho de Santarém situa-se no centro do país, tem freguesias urbanas e rurais, alguns polos industriais e uma estrutura etária e por sexo que estava de acordo com os valores nacionais do censo de 1991 que foi utilizado como referência neste estudo. Há assim muitas razões para considerar a taxa bruta de prevalência apurada (46,3/100.000) como representativa de valores nacionais.

A metodologia utilizada neste estudo de prevalência consome imenso tempo e requer uma grande disponibilidade por parte dos investigadores envolvidos. Para além destes factores limitativos, este tipo de estudo pressupõe ainda a existência de um grande envolvimento, interesse e colaboração dos elementos das estruturas sanitárias locais. O presente estudo não teria sido possível sem a empenhada colaboração do médico de Saúde Pública e dos Médicos de Medicina Geral e Familiar, dos Neurologistas do HDS e dos Neurologistas e Neurocirurgiões com prática privada local.

Para além da morosidade já referida, este método tem ainda o inconveniente de não permitir avaliar que percentagem de doentes faltou apurar. Num cenário ideal, o objectivo de um estudo epidemiológico utilizando esta metodologia, é detectar a totalidade dos doentes existentes numa região num determinado momento temporal. Este desiderato teórico, contudo raramente é atingido.

“A verdade é tão admirável que se enaltecer apenas as pequenas coisas elas tornam-se sublimes”.

Leonardo da Vinci

Captura-Recaptura. Nova Metodologia a aplicar à epidemiologia descritiva da EM.

PREÂMBULO

Nas últimas décadas houve enorme profusão de estudos de epidemiologia descritiva da EM. Os postulados de Kurtzke segundo os quais existiria uma inequívoca variação da frequência da doença em função da latitude foram de certa forma abandonados em detrimento do conceito da existência de interacções complexas entre factores genéticos e ambientais, responsáveis pela grande variabilidade das taxas de prevalência da doença, estando actualmente bem documentada, sobretudo na Europa, a existência de grandes diferenças de taxas de prevalência entre regiões geográficas vizinhas, que não poderão ser explicadas apenas por factores tais como a organização local dos cuidados de saúde, diferenças entre estruturas etárias de populações variabilidade étnica.

Investigadores laborando de forma dedicada contribuíram para o nosso conhecimento dum quadro, hoje já muito completo, da distribuição da EM no Globo, sem que contudo este esforço se tenha contudo traduzido num maior conhecimento sobre a etiologia da doença.

Pergunta-se assim se fará ainda hoje sentido continuar a realizar estudos sobre epidemiologia descritiva da EM? Esta questão é pertinente e tem sido debatida por vários investigadores (209, 337). A resposta parece ser indiscutivelmente positiva para as zonas geográficas em relação às quais há manifestamente ainda alguma escassez sobre os dados epidemiológicos da doença (como é o caso de Portugal). Este conhecimento é presentemente fundamental para planificar adequadamente cuidados de saúde e estimar com rigor os recursos a alocar para a enfermidade.

Há um aspecto que surpreendentemente tem merecido pouca relevância na literatura especializada. O facto da prevalência da doença numa mesma região geográfica ter variações ao longo do tempo. Tentar caracterizar estas variações detectando picos de incidência, e procurar estabelecer eventuais correlações com eventos ambientais loco-regionais, poderá ser esta uma linha de investigação a

fornecer pistas relevantes para elucidar a etiologia da enfermidade, ou factores relevantes para sua eclosão.

Em certas regiões do Globo demonstrou-se, de forma indubitável, que a prevalência da doença tem aumentado. É o caso do Irão (338) , Malta (268), País de Gales (339) e Newcastle na Austrália (230). Por outro lado em Gotemburgo, na Suécia, está documentada uma diminuição da prevalência da EM (244). Em Olmsted (199) no Minnesota (EUA) e em Alcoy, Alicante (Espanha), os dados conhecidos sugerem que a prevalência e incidência da EM se mantêm estáveis ao longo do tempo.

Um projecto deste teor, criando bases para uma vigilância epidemiológica no âmbito da EM, pressupõe uma metodologia de estudo diferente da que tem sido adoptada até aqui.

A metodologia da *teia de aranha* que tem sido exaustivamente aplicada aos estudos de epidemiologia descritiva da EM sobretudo na Europa do sul, requer um tempo de aplicação no terreno longo (quatro, cinco anos), o que torna difícil replicar estudos, numa mesma região, ao longo do tempo.

A ideia de realizar um novo estudo de prevalência, testando uma metodologia exequível e fácil de aplicar, produzindo resultados fidedignos num intervalo de tempo curto, sem envolver recursos humanos e materiais significativos, germinou e ganhou forma após a publicação em 2006 do estudo realizado em Santarém (8).

A escolha recaiu sobre a metodologia de captura-recaptura que foi desenvolvida e é amplamente utilizada por biólogos e ecologistas para estimar a frequência de espécies em *habitats* naturais.

Métodos de captura-recaptura aplicados à epidemiologia da EM. Dados da literatura

Escrutinando a base de dados PubMed/Medline entre 1 de Janeiro de 1990 e 31 de Julho de 2013 utilizando como palavras-chave de pesquisa: “*capture recapture*” e “*multiple sclerosis epidemiology*” ou “*multiple sclerosis prevalence*”, encontrei 12 referências de artigos publicados, incluindo já a publicação do trabalho que resume o projecto de investigação subjacente a esta dissertação (118). Outra referência diz respeito ao trabalho de Óscar Fernández realizado em Málaga. Este estudo ocorreu paralelamente ao realizado em Lisboa, tendo havido alguns contactos e discussões. Fernández, contudo, preferiu optar por um modelo de estudo utilizando apenas fontes institucionais, o que o afasta dos estudos de base populacional que, na minha opinião, devem continuar a pautar a investigação neste domínio.

Dos restantes 10 estudos, destaca-se o trabalho realizado por Forbes e cols. em Tayside na Escócia, região com 395.600 habitantes onde os autores estimaram, em 1996, a taxa de prevalência da EM usando o método de captura-recaptura. Neste trabalho, os autores cruzaram informação a partir de listas de pacientes obtidas quer em unidades hospitalares quer em centros de saúde (113). Pelas suas características e desenho, é o estudo que mais se assemelha àquele que concretizámos na Região Setentrional de Lisboa.

Tendo ainda em consideração estes 10 artigos, 1 é um artigo de opinião da autoria de Nelson e cols. em que se descrevem as dificuldades de realizar estudos epidemiológicos fidedignos sobre a prevalência da EM em certas regiões dos EUA e se sugere que a metodologia de captura-recaptura seja aqui aplicada com este objectivo; um outro é um artigo da autoria do neurologista argentino E. Cristiano em que se publica uma revisão sistemática sobre a epidemiologia da EM na América Latina (127) e, dadas as limitações aí existentes sobre organização de serviços de saúde, se reforça a utilidade nestes países da utilização dos métodos de captura-recaptura.

Dos restantes outros 7 artigos, todos eles são relatos de estudos em que os autores aplicaram a metodologia de captura-recaptura a grandes áreas geográficas

e populacionais, procurando aí obter estimativas de taxas de prevalência da EM (112, 114, 117, 125, 233, 340, 341) e que são em seguida brevemente sumarizados.

Forbes e cols. utilizam a metodologia de captura-recaptura, para estimar o número total de doentes com EM em todo o Reino Unido (117). Taylor e cols. estimaram por captura-recaptura a prevalência da doença na Nova Zelândia (233). Sagnes-Raffy e cols. realizaram um trabalho recente de estimativa da prevalência da EM por captura-recaptura na região do Haute Garonne (114) que, geograficamente, é uma região extensa dos Pirinéus, com um número de 1169497 habitantes e com a capital em Toulouse. A captura de casos foi feita usando fontes hospitalares e companhias seguradoras (seguros de saúde). Uma metodologia muito semelhante foi usada por El Adssin na Lorena, região muito populosa de França, com 2310376 habitantes (340).

Sanchez e cols. utilizaram métodos de captura-recaptura para realizar em 2000 uma estimativa do número de pacientes com EM na Colômbia (341) e de forma idêntica procederam Abad e cols. no Equador (125). Cristiano e cols. apuraram em 2009 a prevalência da EM na cidade de Buenos Aires por captura-recaptura, numa área populacional que tem mais de 12 milhões de habitantes (112).

Exceptuando o estudo realizado em Taysid na Escócia que, mesmo assim escrutinou uma população de 395.600 habitantes, não há experiência da utilização de métodos de captura-recaptura na epidemiologia da EM, envolvendo populações de pequenas dimensões, semelhantes às estudadas habitualmente pelas técnicas denominadas de *teia de aranha* (em geral não superiores a 100.000 habitantes).

No estudo que me propus realizar apliquei a metodologia de captura-recaptura para estimar a prevalência da EM nas áreas de influência de 3 centros de saúde da Unidade A (Unidade Setentrional de Lisboa): Odivelas, Benfica e Pontinha, respectivamente com 133846, 62465 e 33031 habitantes (censo de 2001).

Inicialmente, considerei a possibilidade de escolher de novo o Concelho de Santarém para aí, volvidos 11 anos, repetir o estudo, usando agora metodologia de

captura-recaptura. A Rede de Referenciação Hospitalar de Neurologia aprovada em 2001, contudo, estabelecia o Serviço de Neurologia do Hospital dos Capuchos como a unidade de referenciação neurológica para o Concelho de Santarém, dificultando assim a realização dum novo estudo de iniciativa do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria.

O Concelho de Santarém dista pouco mais de 70 km da área geográfica destes três centros de saúde, não havendo assim razões para pensar que possa existir uma diferença significativa da prevalência da doença entre as duas regiões.

A UNIDADE DE SAÚDE SETENTRIONAL A DA ARS DE LISBOA E VALE DO TEJO

Apesar de a sua criação ser bastante anterior, foi a partir de 2005 que esta Unidade do Serviço Nacional de Saúde adquiriu força e vigor, assumindo ser mais do que um conjunto de estruturas e instituições com regras de referenciação internas, uma verdadeira unidade funcional com um dinamismo próprio, tendo como missão a prestação articulada de serviços de saúde à população desta área geográfica.

Esta visão ficou bem expressa nas primeiras Jornadas da Unidade de Saúde Setentrional A, subordinadas ao tema “Comunicar e Articular”, que decorreram entre os dias 19 e 20 de Janeiro de 2006 na Aula Magna da Faculdade de Medicina de Lisboa. Nestas Jornadas foi reiterada a importância de, a par das funções assistenciais, haver projectos comuns de investigação científica desenvolvidos no seio da unidade.

Integravam a unidade de Saúde Setentrional A os Hospitais de Santa Maria e Pulido Valente (posteriormente fundidos sob a denominação de Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE) e os seguintes 6 centros de saúde da ARS de Lisboa e Vale do Tejo: Alvalade, Benfica, Pontinha, Odivelas, Lumiar e Loures.

Figura 21 – Localização geográfica das populações do estudo



A escolha desta unidade para realizar um estudo epidemiológico de iniciativa do serviço de Neurologia do HSM era óbvia constituindo este o exemplo dum trabalho meritório a desenvolver no seio desta unidade.

A ideia de realizar o estudo de prevalência surgiu em inícios de 2006, amadureceu nas discussões tidas internacionalmente com Óscar Fernández, Neurologista do Hospital Carlos Haya em Málaga e um nome internacionalmente firmado na investigação epidemiológica da EM e com Angel Pérez Sempere do Serviço de Neurologia do Hospital de Alicante, com grande interesse na metodologia de captura-recaptura a aplicar à EM.

Óscar Fernández decidiu avançar a título pessoal com o projecto dum estudo de captura-recaptura na província de Málaga, usando a informação de listas de diferentes unidades Hospitalares.

Angel Pérez Sempere disponibilizou-se para ajudar no desenho do estudo a realizar na Unidade Setentrional A.

Do estudo realizado em Santarém sabíamos que 25% dos doentes haviam sido identificados exclusivamente à custa da informação proveniente das listas de utentes dos clínicos gerais do centro de saúde. Daí a ideia de cruzar informação de listas de utentes dos centros de saúde da unidade A com uma lista de doentes da consulta de EM do serviço de Neurologia do HSM.

Enquanto investigador principal encetei, durante o primeiro semestre de 2007, reuniões com os directores dos 6 centros de saúde desta unidade, convidando-os a participar no projecto. Ficou claro que esta participação seria voluntária, tendo aceite perfeitamente a recusa, se fosse reconhecido objectivamente pelos responsáveis pelos diferentes centros de saúde não existirem condições locais para entrar e integrar o projecto.

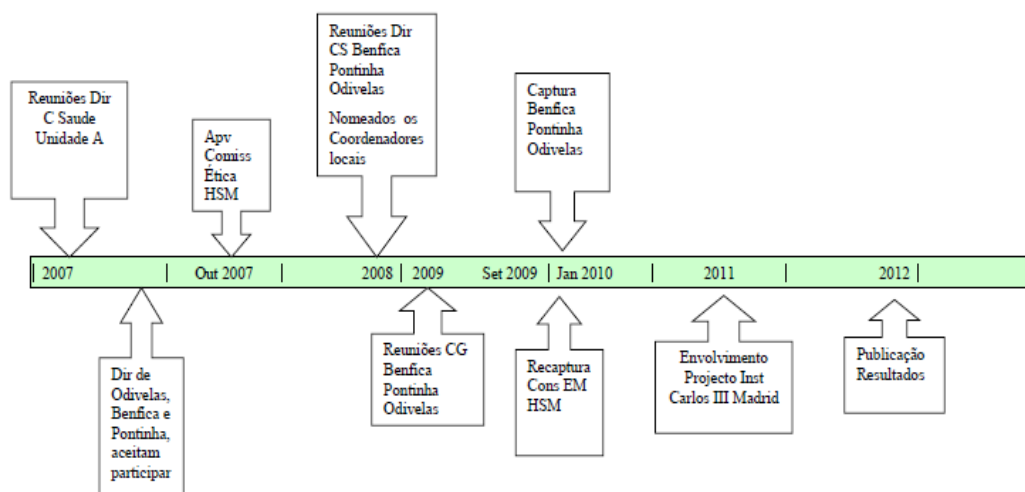
O convite foi aceite pelos directores dos centros de Saúde de Benfica, Pontinha e Odivelas, respectivamente Drs. Lucília Martinho, Graciete Pinto e Margarida Vale. Em Benfica e Pontinha os directores os coordenadores locais do projecto (responsáveis junto dos clínicos gerais das diferentes extensões pela obtenção das listas de doentes com EM), em Odivelas estas funções foram superiormente delegadas na Dr.^a Leia Marques, interna do internato complementar de Medicina Geral e Familiar do Centro de Saúde de Odivelas que iria fazer estágio de Neurologia no Serviço de Neurologia do HSM em 2008.

O desenho do projecto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do HSM e pelo respectivo Presidente do Concelho de Administração em 18 de Outubro de 2007 (nº 0193).

Após cumpridas as formalidades de aprovação, a evolução do projecto e a sua implementação no terreno decorreram de acordo com o seguinte cronograma.

Figura 22 – Cronograma do projecto

Cronograma Projecto CR para estimar prevalência da EM em três Centros de Saúde da Unidade Setentrional A da ARS Lisboa e Vale do Tejo



Em inícios de 2011, A P Sempere sugeriu que a complexidade do modelo estatístico justificava obter o apoio da equipa de Neuro epidemiologia do Instituto Carlos III de Madrid. Contactei Jesús de Pedro-Cuesta, que envolveu no projecto o estatista Alcalde-Cabero e o epidemiologista Almazán-Isla, ambos com experiência em métodos de captura-recaptura que foram colaboradores de valor inestimável no tratamento matemático-estatístico dos dados obtidos.

A REGIÃO GEOGRÁFICA DO ESTUDO. CENTROS DE SAÚDE DA UNIDADE SETENTRIONAL A

Os três centros de Saúde da Unidade Setentrional A (Fig. 21) tinham, na altura em que o estudo foi realizado, uma área de influência que se circunscrevia a 9 freguesias bem definidas, com uma população total de 229.342 habitantes (censo de 2001), localizadas na região setentrional de Lisboa (Lat. 38° 47` 3,6``).

Esta unidade sanitária foi reestruturada em 2012, passando os centros de Saúde de Odivelas e Pontinha a articularem-se com o Hospital Beatriz Ângelo em Loures. Por outro, sobretudo no Concelho de Odivelas, houve alterações importantes na reorganização administrativa, na fixação de limites e alteração do número de freguesias decorrentes da “Reorganização Administrativa Territorial das Freguesias”, expressa na Lei nº 11-A/2013 de 28 de Janeiro. Tal implica infelizmente que, dos centros de saúde onde decorreu o presente estudo, apenas Benfica esteja em condições de continuar a ser escrutinada futuramente em ulteriores aplicações desta metodologia para vigilância epidemiológica da EM.

Centro de Saúde de Benfica

O Centro de Saúde de Benfica, na altura em que este estudo foi realizado, tinha 36 médicos a exercer, integrava as extensões de Marechal Carmona, Rodrigues Migueis e Carnide e tinha como área de influência as freguesias de Carnide e Santa Cruz de Benfica do Concelho de Lisboa, com um número total de 62 465 habitantes (censo de 2001).

As freguesias de Santa Cruz de Benfica e Carnide

Estas duas freguesias do Concelho de Lisboa têm no conjunto uma área de 11,96 Km² e uma densidade populacional de 5 218,5 habitantes/Km².

Benfica e Carnide começaram por ser regiões de camponeses e quintas fazendo parte do então denominado “Termo de Lisboa”, um vasto território da região saloia, a norte e a ocidente da cidade, criado em 1385, que compreendia vilas, aldeias e lugares sob a administração da capital (342). No século XV, Benfica foi elevada a sede de julgado do Termo de Lisboa.

Inicialmente Benfica e Carnide eram sobretudo zonas de agricultura de subsistência, mas no século XVIII começou a registar-se uma forte atracção por parte de nobres e da burguesia emergente, que aí se instalaram em quintas e

solares, dando origem a uma mistura social entre nobres, comerciantes e classes sociais mais desfavorecidas (343).

Em Carnide existiam dois núcleos: Carnide e Luz. A Luz é, desde sempre, o polo referencial desta região. Destaca-se a importância da feira e romaria que, desde o séc. XVI, aí têm lugar no actual largo da Luz.

É igualmente no largo da Luz que foi criado no séc. XVII o hospital de Nossa Senhora dos Prazeres, que será posteriormente extinto, sendo as suas instalações ocupadas no início do séc. XIX pelo colégio militar.

Nos finais do séc. XIX são construídas na Luz fábricas de cerâmica que dinamizaram a economia fomentando a fixação de operários em Carnide (343).

No início do séc. XX o êxodo rural deixou ao abandono muitas quintas em Carnide e Benfica e estas zonas foram, desde aí, intensamente urbanizadas, coexistindo e contrastando, nestas duas freguesias, o antigo e o moderno. A urbanização foi crescente até à década de 1980 com uma população que triplicou de 1950 a 1990 (INE).

Na última década assiste-se a um fenómeno inverso, com um ligeiro decréscimo da população residente à custa sobretudo do aumento do índice de envelhecimento.

Centro de Saúde de Pontinha

O centro de Saúde da Pontinha tinha, na altura em que o presente estudo decorreu, 13 médicos a exercer. O Centro de Saúde compreendia as extensões da Urmeira e de Famões, tendo como área de influência as freguesias da Pontinha e de Famões do Concelho de Odivelas, com 33 031 habitantes (censo de 2001).

Actualmente o Centro de Saúde da Pontinha já não faz parte da Unidade A, passando a integrar, conjuntamente com os Centros de Saúde de Loures,

Sacavém e Odivelas, o denominado Agrupamento de Centros de Saúde de Odivelas-Loures, em articulação orgânica com o recém-inaugurado hospital Beatriz Ângelo em Loures.

Freguesias da Pontinha e de Famões

Estas duas freguesias pertencem ao Concelho de Odivelas. A Pontinha faz fronteira com as freguesias de Famões e Odivelas (no concelho de Odivelas), com freguesias do concelho da Amadora e com Carnide do concelho de Lisboa, estende-se para sul, como uma ponta de terra, entre estes dois últimos concelhos. Cobre uma área territorial de 4,55 Km² e tem uma densidade populacional de 5 064 habitantes/Km², que está dentro da média de todas as outras freguesias da área geográfica do estudo, com exceção de Famões que, com uma área de 4,69 Km², tem uma densidade populacional muito inferior (2 365,7 habitantes/Km²).

Famões faz fronteira com outras freguesias do concelho de Odivelas mas igualmente com Casal de Cambra que pertence já ao concelho de Sintra. Ao contrário da Pontinha que é uma zona suburbana, originalmente operária, cuja população foi diminuído nas últimas duas décadas à custa sobretudo do aumento do índice de envelhecimento da população local, Famões, apesar da sua ainda reduzida densidade populacional, tem visto a sua população aumentar significativamente de censo para censo desde 1991 (INE).

Famões inclui um conjunto variado e heterogéneo de bairros constituídos maioritariamente por moradias, muitas das quais de génese ilegal, mas que têm vindo a ser progressivamente legalizadas ao longo dos últimos anos.

Centro de Saúde de Odivelas

O Centro de Saúde de Odivelas era, de todos os centros envolvidos no estudo, o que cobria uma maior e mais populosa área geográfica.

Agrupava as extensões de Odivelas, Póvoa de Santo Adrião, Olaio, Caneças e Quintinha. Com 57 médicos de medicina geral e familiar em exercício, tinha uma área de influência que compreendia as freguesias da Ramada, Caneças, Odivelas, Póvoa de Santo Adrião e Olival de Basto, com um total de 133 846 habitantes (censo de 2011). As 5 freguesias estendem-se por uma área total de 26,14 Km² e têm um número médio de 5 529,8 habitantes/Km² variando entre os 16 744,9 habitantes/Km² da Póvoa de Santo Adrião e os 2 106,7 habitantes/Km² de Caneças. Presentemente Odivelas é uma cidade sede do município, que tem tido um crescimento populacional importante nas últimas duas décadas, sendo uma das áreas limítrofes do Concelho de Lisboa mais afectada pela sobre urbanização.

Há contudo freguesias antigas e cheias de tradição neste concelho, como é o caso de Caneças onde existe o antigo mosteiro cisterciense de S. Bernardo, actual mosteiro de Odivelas, onde repousam os restos mortais do Rei D. Dinis.

METODOLOGIA E OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO

Tipo de Estudo

Estudo epidemiológico de corte transversal e de base populacional, utilizando metodologia de captura-recaptura para determinar a prevalência da EM nas freguesias que constituem a área de influência de três Centros de Saúde da Unidade de Saúde Setentrional A da ARS de Lisboa e Vale do Tejo (Odivelas, Benfica e Pontinha).

Objectivos

Principais:

- Estimar por captura-recaptura a taxa bruta de prevalência da EM na população alvo dos três centros de saúde e explorar o método calculando a prevalência quer por grupo etário específico quer por ajuste directo de idade à população standard europeia.
- Comparar as taxas de prevalência assim estimadas, com a taxa de prevalência obtida no estudo realizado no Concelho de Santarém entre 1994 e 1999.

Secundários:

- Numa segunda fase, seleccionar uma amostra representativa de doentes com EM residentes na área de influência dos Centros de Saúde de Odivelas, Pontinha e Benfica e caracterizá-la do ponto de vista demográfico e clínico, comparando-a com a amostra populacional identificada no estudo realizado no concelho de Santarém 11 anos antes.

Identificação e Captura de casos

Captura e identificação de casos nos Cuidados Primários

Como já foi referido previamente, foram convidados a participar neste estudo todos os Centros de Saúde da Unidade Setentrional A. Os Directores dos Centros de Saúde de Odivelas, Pontinha e Benfica, concordaram em participar. Os outros recusaram alegando motivos diversos: dificuldade em cumprir com os objectivos

propostos por falta de recursos humanos (Alvalade), escassa motivação dos médicos de família para participar em projectos desta iniciativa (Lumiar), mudanças previsíveis a curto prazo na Direcção do Centro Saúde (Loures).

Houve duas reuniões com os médicos de família de cada Centro de Saúde que se voluntariou para participar no projecto, nas quais se explicou o desenho e objectivo do estudo e critérios de selecção e identificação de doentes: pacientes com um diagnóstico de EM definitivo formulado por especialista de neurologia em Consulta/Serviço de Neurologia do Sistema Nacional de Saúde ou em regime de medicina privada (Consultório ou Hospital privados). Excluía-se doentes com diagnóstico duvidoso, provável, ou ainda em fase de serem investigados (embora com essa hipótese diagnóstica), bem como doentes com surto único sem critérios de disseminação temporal clinica ou por RM (SCI).

Em cada Centro de Saúde foi nomeado um coordenador local responsável pela condução do estudo e pela captura dos casos, colectando a informação junto dos médicos de família dos centros e introduzindo-a numa folha de cálculo (Excel) com os seguintes campos: nome, idade, sexo, residência, extensão centro de saúde, nome do médico de família, ano de diagnóstico da doença, nome do neurologista assistente e instituição de acompanhamento neurológico.

Todos os médicos de família participaram, fornecendo os dados das suas listas ou indicando não terem qualquer paciente com este diagnóstico definitivo na sua lista de utentes. O estudo envolveu portanto os 106 médicos exercendo nos três centros de saúde (57 em Odivelas, 36 em Benfica e 13 na Pontinha).

A Captura decorreu em simultâneo nos três centros de saúde entre Setembro de 2009 e Janeiro de 2010, altura em que as folhas de cálculo preenchidas me foram devolvidas.

Contactei pessoalmente os médicos que formularam os diagnósticos e seguiam os casos identificados, seja em regime de medicina privada seja em Unidades do Serviço Nacional de Saúde (Hospital Egas Moniz, Hospital dos Capuchos, Hospital Amadora Sintra), obtendo uma confirmação do diagnóstico e permitindo assim aplicar os critérios de McDonald de EM definitiva (46).

Captura e identificação de casos no HSM

No serviço de Neurologia do HSM existe uma consulta de EM, onde, na altura em que o estudo foi realizado, eram regularmente seguidos 797 doentes com diagnóstico definitivo de EM.

Há, contudo, no HSM, doentes com EM que não estão inscritos especificamente nesta consulta, sendo seguidos por outros neurologistas do Serviço. O estudo foi amplamente divulgado internamente no Serviço de Neurologia, solicitando identificação de doentes com EM pertencendo à área de influência de um dos três centros de saúde escolhidos para integrar o projecto. Este contacto permitiu identificar 4 doentes que não faziam parte da lista dos médicos de família dos centros de saúde, nem da base de dados da consulta de EM do HSM.

Durante o mesmo período (Setembro 2009 a Janeiro de 2010), revi os registos de todos os doentes da consulta, capturando todos aqueles cujas moradas pertenciam a umas das freguesias seleccionadas para o estudo.

Confirmei presencialmente o local de residência com os doentes, quer durante as vindas dos mesmos ao HSM durante este período, quer por contacto telefónico.

Os 4 doentes com EM que não faziam parte da consulta de EM do HSM, viram o seu diagnóstico confirmado, tendo sido observados por mim, pelo menos uma vez, para recolha de informação clínica adicional.

Crítérios de Diagnóstico e Residência

A análise dos dados obtidos foi apurada até Dezembro de 2010. Doentes com situações mal esclarecidas, com sintomas e evolução atípicos, foram excluídos. Excluí igualmente 3 doentes observados durante o período de captura, com um quadro clínico ainda recente, sem disseminação temporal, somando apenas critérios de SCI.

Os doentes que preenchiam os critérios de McDonald de 2001 (46) na data de prevalência escolhida (31 de Dezembro de 2009) foram incluídos e classificados como “Casos de EM”.

Até Dezembro de 2010 foram revistas e reconfirmadas as residências dos doentes nos respectivos Centros de Saúde. Quatro doentes identificados como tendo EM (3 Odivelas, 1 de Benfica) capturados no HSM ou nas listas dos centros de saúde, mas sem consultas há alguns anos, foram contactados telefonicamente apurando-se que, devido a incapacidade grave (acamados, totalmente confinados à cadeira de rodas), tinham sido internados em lares fora da área do estudo.

Metodologia de captura-recaptura

A grande virtualidade da metodologia de captura-recaptura em epidemiologia é corrigir as estimativas de prevalência e incidência quando o investigador tem manifestamente dados incompletos provenientes de duas ou mais fontes (91).

Fontes de informação

A identificação dos doentes foi feita originalmente utilizando três fontes de informação distintas: Consulta de EM HSM, Outros neurologistas independentes da consulta (4 casos), e as listas de utentes dos 106 médicos de família dos 3 Centros de Saúde seleccionados. Estas três fontes de informação independentes serão designadas “originais”. De acordo com as sugestões de Hook e Regal (91, 344) a informação destas três fontes foi convertida em duas fontes independentes denominadas “fontes analíticas”, sendo uma a da consulta de EM do HSM e outra agrupando os dados dos neurologistas independentes e os dos clínicos dos três centros de saúde.

A independência das listas é um pressuposto teórico da metodologia de captura-recaptura que, contudo, na prática, só parcialmente é atingido (111). Considera-se

que as “fontes analíticas” serão independentes se a probabilidade média dos casos de EM que aparecem na intersecção das duas listas for igual ao produto da média das probabilidades de encontrar esses mesmos casos em cada uma das listas separadamente (345).

A dependência das fontes foi, pois, verificada, testando a significância estatística dos desvios entre a distribuição observada e a esperada de casos de EM na intersecção da lista resultante da captura realizada na consulta de EM do HSM e naquela outra obtida na captura efectuada nos Centros de Saúde, transposta para uma tabela de contingência de 2x2, tal como a seguir explicitado (tabela 17):

Tabela 17 - Tabela de contingência

		Sim	Não
Fonte HSM	Sim	a = 28	b = 38
	Não	c = 29	\hat{x}
		Fonte Centros de Saúde	

Chapman “*nearly unbiased estimator*” (NUE) (equação a)

$$\hat{N} = \frac{(b+1)(c+1)}{(a+1)} - 1 = 133 \quad (\text{equação a})$$

$$\hat{x} = \hat{N} - (a + b + c) = 38 \quad (\text{equação b})$$

Cálculo dos Intervalos de confiança de acordo com as equações c e d:

$$Var \hat{N} = \frac{(a+c+1)(a+b+1) \times c \times b}{(a+1)^2 \times (a+2)} \quad (\text{equação c})$$

$$95\%CI = \hat{N} \pm 1,96 \sqrt{Var(\hat{N})} \quad (\text{equação d})$$

Cálculo para testar a dependência das fontes:

Probabilidade de encontrar um caso de EM na Fonte HSM [P (HSM)]:

$$P(HSM) = \frac{(a+b)}{(a+b+c)} = \frac{66}{95} = 0,69 \quad (\text{equação e})$$

Probabilidade de encontrar um caso de EM na Fonte CS [P (CS)]:

$$P(CS) = \frac{(a+c)}{(a+b+c)} = \frac{57}{95} = 0,60 \quad (\text{equação f})$$

Intersecção observada $P(HSM) \cap P(CS)$:

$$P(HSM) \cap P(CS) = \frac{a}{(a+b+c)} = \frac{28}{95} = 0,29 \quad (\text{equação g})$$

Intersecção esperada (assumindo a independência das fontes):

$$P(HSM) \cap P(CS)_{exp} = 0,69 \times 0,60 = 0,41 \quad (\text{equação h})$$

Resultado: dependência das Fontes negativa:

$$0,29 - 0,41 < 0$$

Cálculos de captura-recaptura

Todos os cálculos foram realizados no Instituto Carlos III, em Madrid por Alcalde-Cabero, tendo havido várias reuniões entre mim e os investigadores da unidade de epidemiológica desta prestigiada instituição espanhola, dirigida por Jesús de Pedro-Cuesta.

Foi utilizada metodologia bem testada e relatada em várias publicações (91, 97, 344-347) para calcular a estimativas da taxa bruta de prevalência corrigida por captura-recaptura e os respectivos intervalos de confiança (CI 95%) quer para a população total quer para cada uma das três subpopulações (Odivelas, Benfica e Pontinha). Na tabela de contingência 2x2 (tabela 17) exemplificamos como foi gerado o valor de numerador para os cálculos de prevalência para a população total, de acordo com a metodologia descrita de forma detalhada por Hook e Regal em 2000 (348), inicialmente relatada por Sekar e Deming (97) e modificada subsequentemente por Chapman (347) e por Seber (346).

O numerador, obtido na “equação a” e designado por \hat{N} , é conhecido pelo epónimo “*nearly unbiased estimator*” (NUE) de Chapman. O valor estimado de \hat{x} na célula da tabela de contingência foi calculado de acordo com a “equação b”, subtraindo ao NUE de Chapman, os valores somados de todas as outras células da tabela.

Os IC 95% da taxa de prevalência bruta estimada por captura-recaptura, foram calculados através da aplicação das “equações c” e “d”, tal como elucidado nos artigos de Chapman (347) e de Seber (346) e de acordo com o que é proposto quer por Ferrer-Evangelista e cols. (349) quer por Gallay e cols. (350).

Finalmente, foi calculada a taxa de prevalência ajustada por idade, usando como referência a população *standard* europeia (Eurostat) (315) e as ponderações reportadas por Zivadnov e cols. (316) e os procedimentos do programa Epidat para calcular o ajuste directo.

Estimativa da completitude dos dados

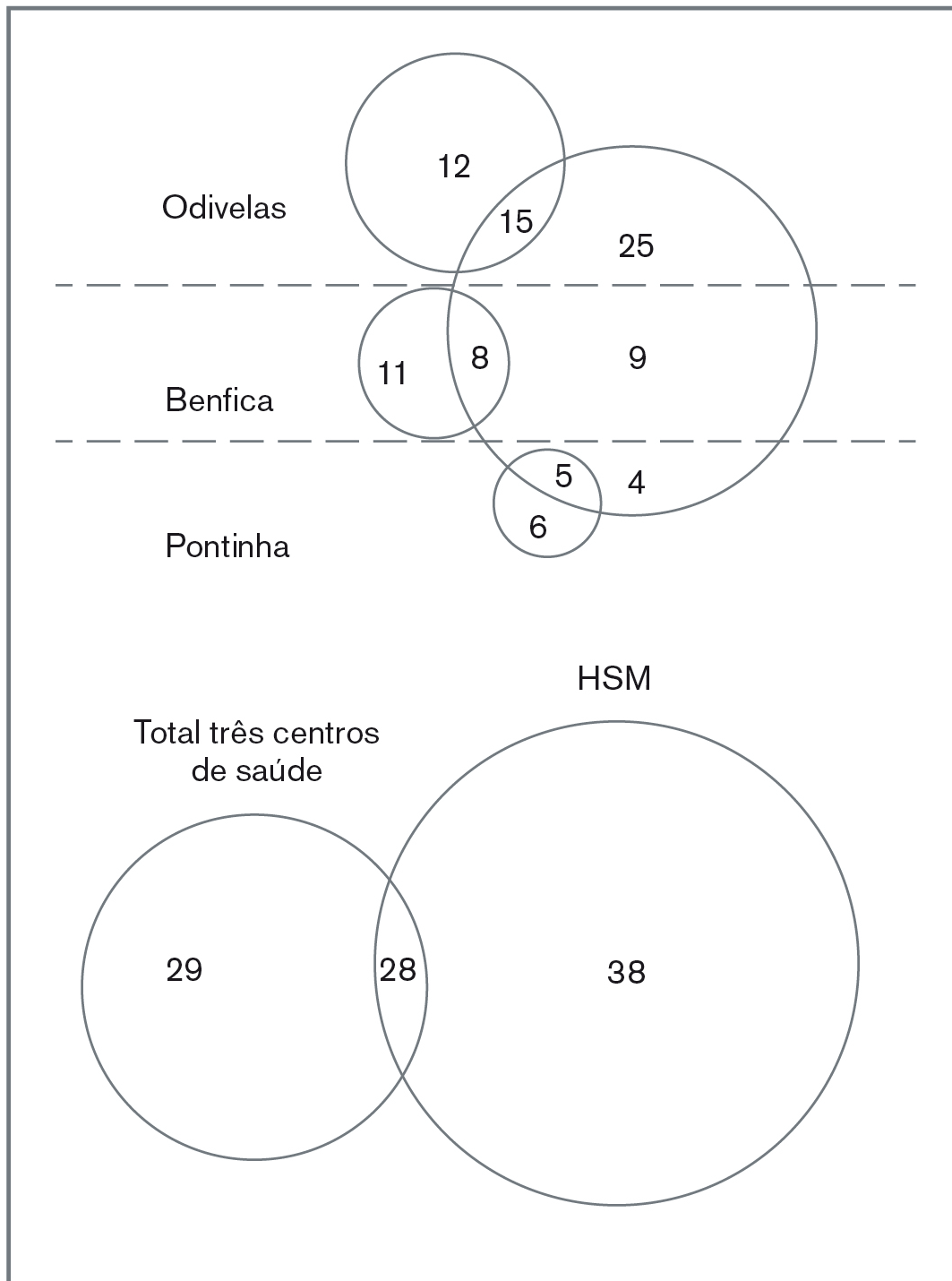
A estimativa da proporção de casos de EM capturada (número de casos capturados face a número total de casos) foi feita recorrendo a tabelas de contingência 2x2 ou 2xn (Tabela 17).

RESULTADOS

Depois do escrutínio realizado às listas de captura-recaptura e dos contactos e diligências por mim realizadas para confirmação dos dados das listas, 96 doentes foram considerados cumprir os critérios de McDonald de 2001 (46) na data de prevalência escolhida (31 Dezembro de 2009). Não foi possível aceder à data de nascimento de um dos doentes que não foi incluído nos cálculos, pelo que a metodologia de captura-recaptura foi aplicada a 95 casos de EM (69 sexo F, 26 sexo M).

Os casos de EM, capturados em cada fonte “analítica”, estão representados nos diagramas da Fig. 22 que contempla individualmente os dados para cada CS e os dados totais.

Figura 23 – Distribuição dos casos de EM por fonte analítica original e principal



Baseados nestes dados, o número total de doentes (\hat{N}) estimado por captura-recaptura foi de 133, em toda a região geográfica do estudo. O grau de completitude dos dados foi avaliado, estimando-se que, nas listas do HSM e dos CS, tenham sido capturados respectivamente 49,6 % e 42,9% do número total de

doentes existentes, valores que sobem para 71,4% quando são usadas as duas fontes combinadas (Tabela 18)

Tabela 18 – Completitude dos dados (%), por fonte analítica

Completitude dos dados %		
HSM	$S_{HSM} = \frac{a + b}{N} \times 100$	49,6 %
CSs	$S_{CSs} = \frac{a + c}{N} \times 100$	42,9 %
Conjunto das 2 fontes	$S_{total} = \frac{a + b + c}{N} \times 100$	71,4 %

Para cada CS individualmente os dados estão representados na Tabela 19. Utilizando a informação contida em duas fontes analíticas foi possível capturar percentualmente, nas áreas de influência dos CS de Odivelas, Benfica e Pontinha, respectivamente 73,2, 71,8 e 78,9 % do número total de casos existentes estimados.

Tabela 19 – Completitude dos dados (%) por centro de saúde

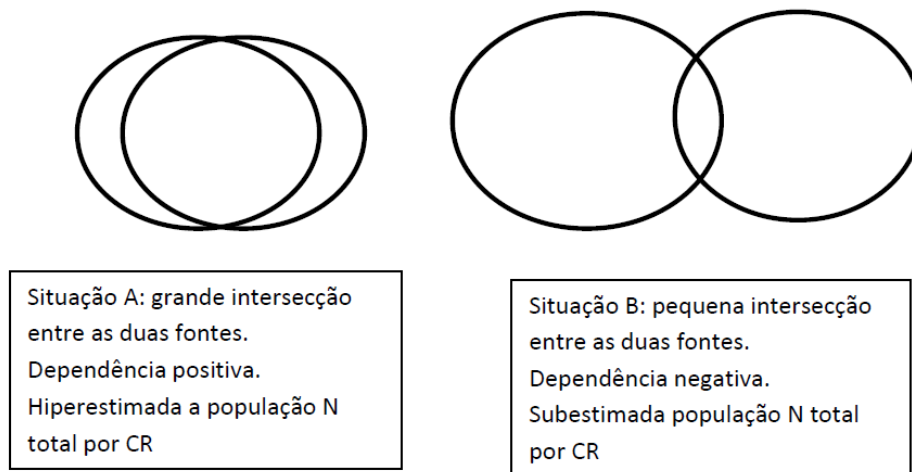
Centro Saúde	Completitude dos dados (%)		
	HSM	CSs	HSM + CSs
Odivelas	56,3	38,0	73,2
Benfica	43,6	48,7	71,8
Pontinha	47,4	57,9	78,9
Total	49,6	42,9	71,4

A dependência entre as fontes, HSM e CS, foi respectivamente 0,69 e 0,60. A intersecção esperada, $0,69 \times 0,60 = 0,41$, foi superior à intersecção observada, $28/95 = 0,29$ (tal como foi já anteriormente exemplificado de forma detalhada – equações e a h). A dependência entre as duas fontes analíticas com a totalidade

dos dados é negativa (0,29-0,41; <0), sendo igualmente negativa quando analisamos cada um dos CS individualmente.

Na Fig. 24 exemplifica-se esquematicamente o significado da dependência das fontes.

Figura 24 - Significado da dependência das fontes



Taxa bruta de prevalência na área geográfica de influência dos três CS (Odivelas, Benfica e Pontinha)

Utilizando a metodologia de captura-recaptura, para análise de duas fontes analíticas independentes e calculando o NUE de Chapman, obteve-se um número \hat{N} estimado de respectivamente 71 casos EM em Odivelas, 39 em Benfica e 19 na Pontinha (total 133) o que permitiu calcular as taxas brutas de prevalência de 53,0 por 100,000 habitantes (40,0-66,1; IC 95%) em Odivelas, 62,4 (41,6-83,2; IC 95%) em Benfica, 57,5 (37,5-77,6; IC 95%) na Pontinha e, 58,0/100,000 habitantes (46,9-69,1; IC 95%) em toda a área total do estudo (Tabela 20).

Apurou-se não existirem diferenças significativas entre as taxas de prevalência brutas nas áreas de influência dos três CS seleccionados (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,406$, ns) (Fig. 25).

Figura 25 – Taxas de prevalência brutas

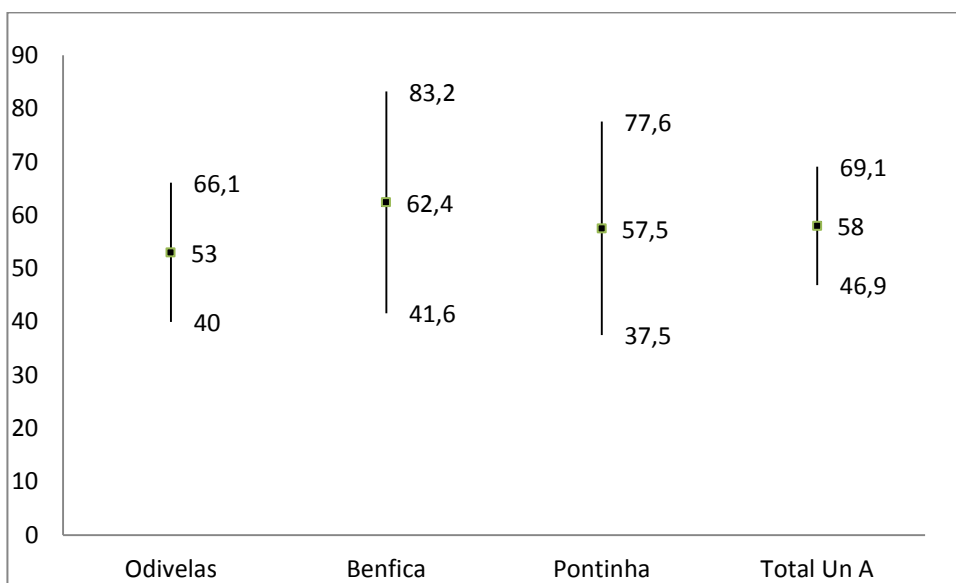


Tabela 20 – Taxa bruta de prevalência de EM na área geográfica de influência dos três CS do estudo

População (denominador)		Número de doentes capturado			Chapman (NUE)	\hat{N} (estimado CR)	Taxa bruta de prevalência p 100.000 hab
Local Residência	Nº Habitantes (censo 2001)	HSM e CSs	só HSM	só CSs			Corrigida por CR com CI 95%
Odivelas	133 846	15	25	12	70,75	71	53,0 (40,0-66,1)
Benfica	62 465	8	9	11	39,00	39	62,4 (41,6-83,2)
Pontinha	33 0 31	5	4	6	19,00	19	57,5 (37,5-77,6)
Total	229 342	28	38	29	133,00	133	58,0 (46,9-69,1)
População total (229 342) Ajustada por Idade à população europeia <i>standard</i> 56,20 (46,88-65,52)							

A taxa de prevalência por grupo etário está representada na Tabela 21, variando entre os 13,8/100.000 (13,8-13,8; IC 95%) no grupo etário acima dos 70 anos e os 181,8 (75,7-287,9; ic 95%) no grupo etário entre os 50 e os 59 anos.

A técnica de captura-recaptura teve um maior impacto na correcção dos resultados precisamente no grupo etário dos 50 aos 59 anos, elevando a proporção de prevalência bruta aí observada de 86,6 para 181,8/100,000 habitantes (aumento de

110%). A prevalência acima dos 60 anos caiu abruptamente e o impacto da correcção introduzida pelo método de captura-recaptura foi limitado no grupo etário entre os 60 e os 69 anos, onde o aumento obtido foi de apenas 11% (33,9 para 37,7/100,000). Acima dos 70 anos a correcção devido à utilização da metodologia de captura-recaptura não teve qualquer impacto na estimativa dos dados.

Tabela 21 - Taxa de prevalência de EM ajustada, por grupo etário

População total/grupo etário		Nº total doentes EM capturados	Chapman NUE	\hat{N}	Prevalência ajustada por idade específica /100,000 h
Grupo etário	Pop total				
0-19	45,045	0	-	0	0,0
20-29	38,256	7	8,33	8	20,9 (11,9-29,9)
30-39	31,291	21	25,00	25	79,9 (59,7-100,1)
40-49	31,772	25	32,33	32	100,7 (70,2-131,2)
50-59	34,650	30	63,00	63	181,8 (75,7-287,9)
60-69	26,556	9	9,50	10	37,7 (31,3-44,0)
≥ 70	21,772	3	3,00	3	13,8 (13,8-13,8)

A completude dos dados por grupo etário, utilizando em conjunto as duas fontes analíticas foi elevada, sempre superior a 78%, excepto no grupo etário entre os 50 e os 59 anos em que foi apenas de 47,6 % (Tabela 22), existindo contudo uma heterogeneidade entre os grupos estatisticamente significativa ($p < 0,001$ teste exacto de Fisher).

Tabela 22 - Completitude dos dados por grupo etário

Grupos Etários	Completitude dos dados %		
	HSM	CSs	HSM e CSs
0-19	-	-	-
20-29	75,0	37,5	87,5
30-39	68,0	48,0	84,0
40-49	59,4	43,8	78,1
50-59	23,8	30,2	47,6
60-69	80,0	60,0	90,0
≥ 70	33,3	100	100

Procedendo a ajuste directo para a idade, utilizando a população *standard* europeia (Eurostat), o valor de prevalência obtido foi de 56,2 / 100,000 (46,88-65,52; IC 95%).

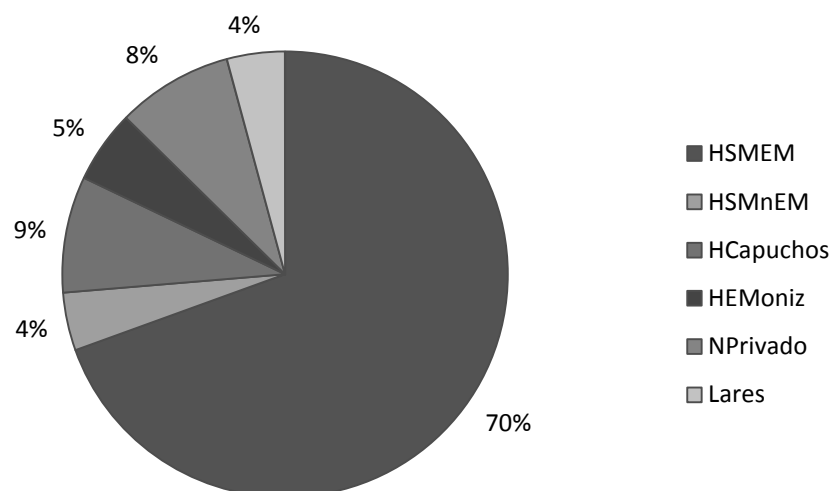
Caracterização da coorte de doentes da área de influência dos Centros de Saúde de Odivelas, Benfica e Pontinha:

Na área geográfica de influência destes três CSs da Unidade A, com um número total de 229,342 habitantes (censo de 2001), foi possível identificar em 31 de Dezembro de 2009 (data de prevalência escolhida), 95 casos de EM preenchendo os critérios de McDonald de 2001(46) e cumprindo todos os outros critérios de inclusão no presente estudo.

Esta coorte de 95 casos de EM capturados (69 sexo F; 26 sexo M), com uma relação sexo F / sexo M de 2,7:1, tinha uma média de idades de 47,2 anos (Min 25; Max 84) e representava 71,4% de um número total de 133 casos de EM esperados nesta população, segundo a estimativa da metodologia de captura-recaptura aplicada.

Destes 95 casos de EM, 66 (49,6% do total) eram seguidos regularmente na consulta de EM do HSM pelo investigador principal. Dos restantes 29 casos de EM, 4 eram seguidos no HSM fora da consulta de EM por outros neurologistas do Serviço, 8 eram seguidos por neurologistas em regime de medicina privada, 8 eram acompanhados na consulta de EM do Hospital dos Capuchos (actualmente Centro Hospitalar Lisboa Central) e 5 na consulta de Neurologia do Hospital Egas Moniz (actualmente Centro Hospitalar Lisboa Ocidental). Quatro doentes tinham sido acompanhados na consulta de EM do HSM, mantinham residência na área de influência do estudo, mas, devido à sua grande incapacidade, estavam asilados em lares. Destes 95 doentes identificados, 22 (23,2%), apesar de inscritos no CS não tinham aí médico de família atribuído, recorrendo raramente aos cuidados primários.

Figura 26 - Distribuição dos casos de EM por hospital/consulta de seguimento (N=95) – Unidade A



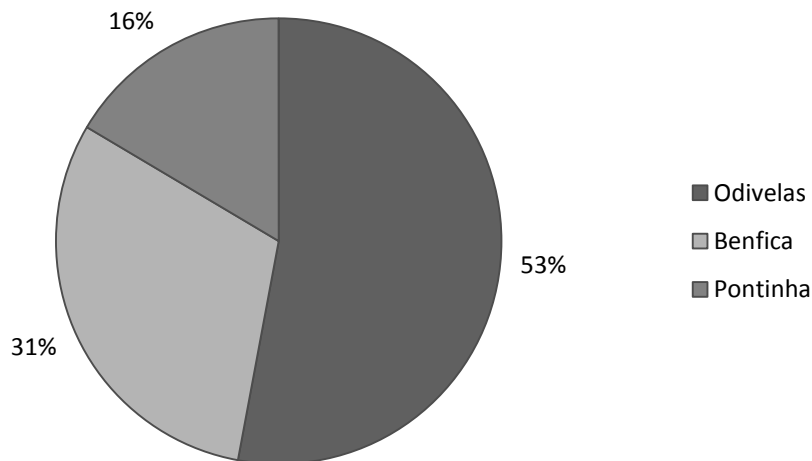
Diligenciando junto dos neurologistas responsáveis, consegui reunir informação actualizada sobre 85 destes 95 casos de EM, consubstanciada num conjunto de variáveis demográficas e clínicas bastante semelhantes às que haviam sido recolhidas na avaliação da população de Santarém efectuada 11 anos antes: sexo, idade, estado civil, raça/etnia, naturalidade, freguesia de residência, moradas anteriores e datas de mudança de residência, escolaridade, profissão exercida e

actividade profissional, data do primeiro surto, sintomas inaugurais, data de diagnóstico, forma evolutiva da doença, grau de incapacidade no momento do estudo, tratamento em curso com fármacos modificadores da actividade da doença no momento do estudo.

A informação recolhida num inquérito de notação, foi inserida numa folha de cálculo (Excel 2007), para tratamento estatístico ulterior, estando o anonimato dos dados assegurado, tendo apenas sido registadas as iniciais dos nomes próprios e apelidos.

Estes 85 casos de EM em relação aos quais foi possível reunir informação mais detalhada (designá-los-emos de “avaliados”) correspondem a 63,9% da população total de casos estimada por captura-recaptura (N= 133) e a 89,5% dos casos de EM identificados no conjunto das duas fontes analíticas utilizadas no estudo (N=95). Quarenta e cinco pertenciam á área de influência do CS de Odivelas, 26 à de Benfica e 14 à da Pontinha (Fig. 27).

Figura 27 – Distribuição dos casos de EM por centros de saúde (N=95) – Unidade A

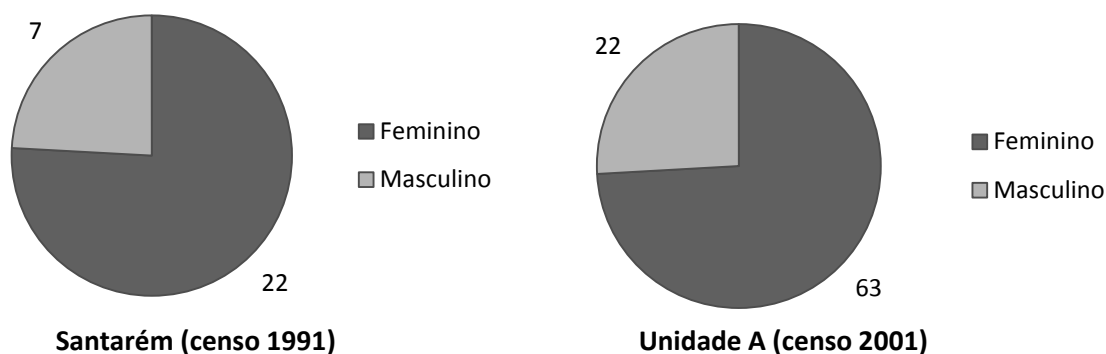


Variáveis Demográficas

a) Sexo e Idade (à data de prevalência, 31/12/2010):

Dos 85 doentes da Unidade A avaliados, 63 eram do sexo feminino e 22 do sexo masculino (relação F/M = 2,8) (Fig. 28)

Figura 28 – Distribuição dos casos de EM por sexo (Santarém vs. Unidade A)



Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição por sexos nestas duas populações [SD error dif. = 0,093 (-0,180-0,174; IC 95%), ns]

Esta coorte de 85 casos de EM, tinha uma média de idades de 44,7 anos SD \pm 11,3, sendo de 47,9 \pm 10,96 no sexo M e 43,6 \pm 11,4 no sexo F.

Não havia nesta coorte de casos de EM diferenças estatisticamente significativas entre as médias das idades nos dois sexos (teste t, variáveis independentes, $t=-1,507924$, $p=0,1407$, ns) (Fig.....).

Por outro lado, a média das idades desta amostra de 85 casos de EM não diferia significativamente da média das idades da população de Santarém (teste t, variáveis independentes, $t=-1,1041$, $p=0,2719$) (Fig. 28).

Figura 29 - Média de idades dos casos de EM por sexo – Unidade A

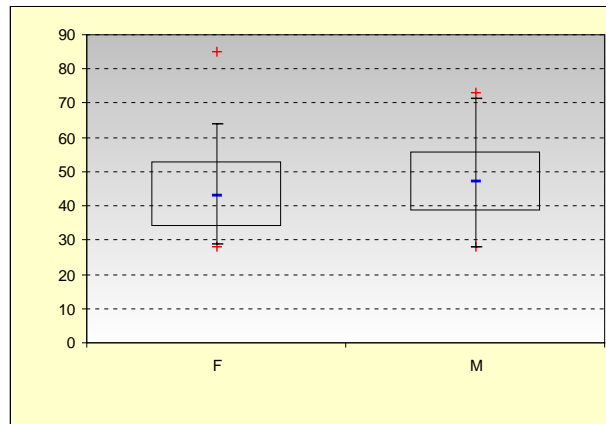
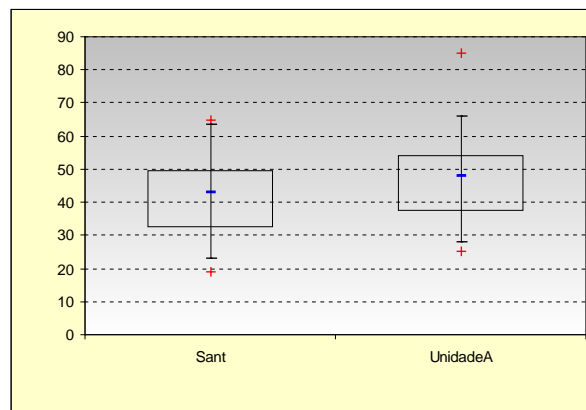


Figura 30 - Média de idades dos casos de EM na população do estudo de Santarém vs. Unidade A



Constata-se assim que as duas populações não diferiam significativamente na distribuição por sexos e idades.

b) Estado civil

No gráfico circular (Fig. 31), representa-se a distribuição percentual por estado civil desta população da Unidade A e, no gráfico de barras (Fig.31), comparam-se as distribuições percentuais por estado civil com as da população de Santarém.

Figura 31 – Distribuição dos casos de EM por estado civil (N=85) – Unidade A

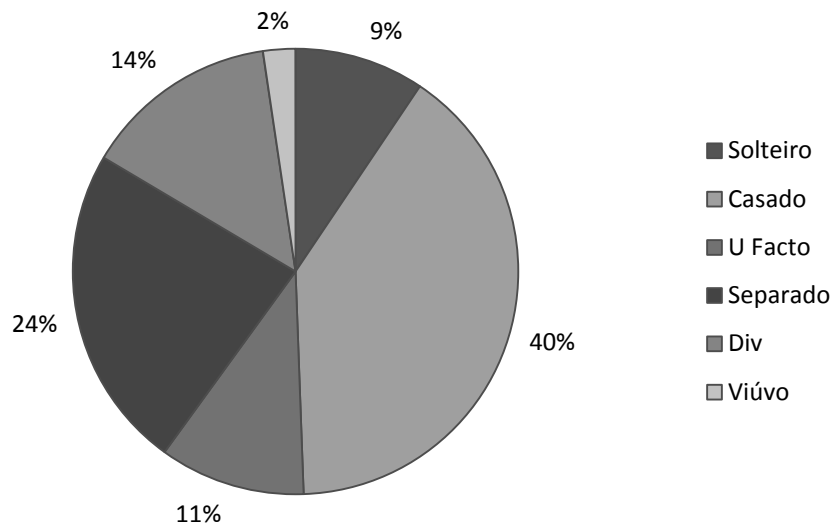
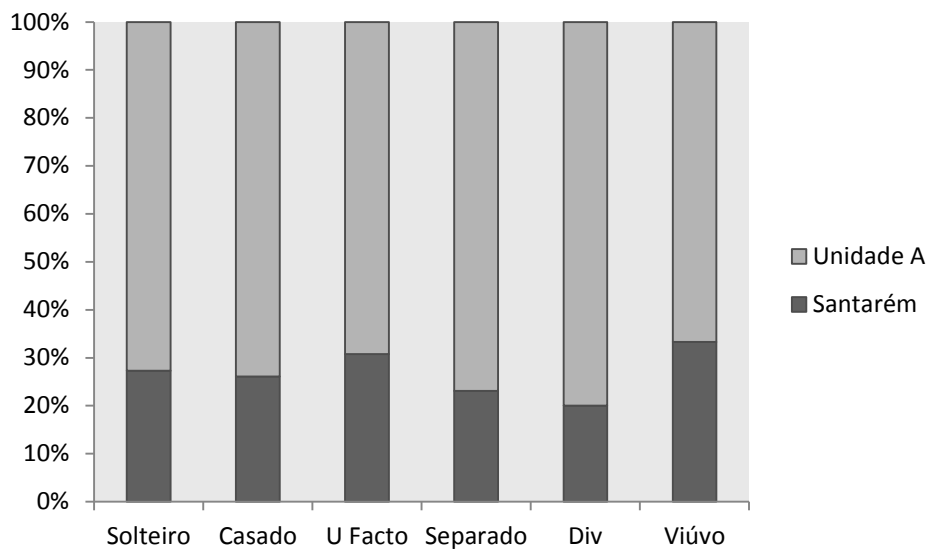


Figura 32 – Distribuição percentual por estado cível da população do estudo de Santarém vs. Unidade A



Constata-se não existirem diferenças entre as duas populações na distribuição por estado civil (teste de Chi-quadrado, $p=0,979$, ns, SPSS 16).

Encontrou-se também na população da Unidade A, tal como havia já sido identificado em Santarém, um maior número de divorciados e separados comparativamente com os dados nacionais (INE). Os divorciados e separados são indivíduos maioritariamente do sexo feminino, com incapacidade grave ($\geq 6,5$)

(teste exacto de Fisher $p < 0,05$, SPSS 16). Confirmam-se assim os dados já obtidos em Santarém, reforçando o conceito de que a EM, enquanto doença crónica incapacitante, tem uma importante acção erosiva sobre a relação do casal, sobretudo quando o indivíduo atingido é do sexo feminino.

c) Etnia

Um indivíduo do sexo masculino, com 29 anos na data de prevalência escolhida (31 de Dezembro de 2010) era de etnia cigana, residindo na freguesia de Famões, CS da Pontinha. Os dois outros casos eram duas mulheres de etnia indiana (mãe e filha) respectivamente com 53 e 30 anos, residentes na freguesia de Caneças, CS Odivelas. Todos eles eram pacientes regularmente acompanhados na consulta de EM do HSM.

d) Naturalidade. Freguesia de residência e moradas anteriores

No estudo realizado em Santarém verificou-se que, maioritariamente, os doentes eram oriundos do Conselho, aí tinham sempre residido e aí tinham surgido os sintomas inaugurais da EM.

A situação é bem distinta quando se considera a população da Unidade A. Aqui, 26% dos casos de EM (22, 14 F, 8 M) não eram naturais das freguesias em que o estudo teve lugar. Quarenta e cinco por cento destes 22 casos (10, 8 F, 2 M) eram naturais do distrito de Lisboa, mas os restantes tinham naturalidades muito diversificadas.

A percentagem de doentes que migrou, nos 3 anos anteriores à data de prevalência (31 de Dezembro de 2010) para a área do estudo, é diferente conforme o CS considerado: 14% (4 casos) em Benfica, 20% (3 casos) na Pontinha e 29% (15 casos) em Odivelas, reflectindo o aumento populacional recente ligado à sobreurbanização, registado sobretudo nas freguesias do concelho de Odivelas.

Dezasseis destes 22 doentes (73%) tinham tido início dos sintomas e diagnóstico da doença antes de virem residir para a zona geográfica do estudo.

Tabela 23 – Nº de casos a residir há menos de 3 anos no local do estudo

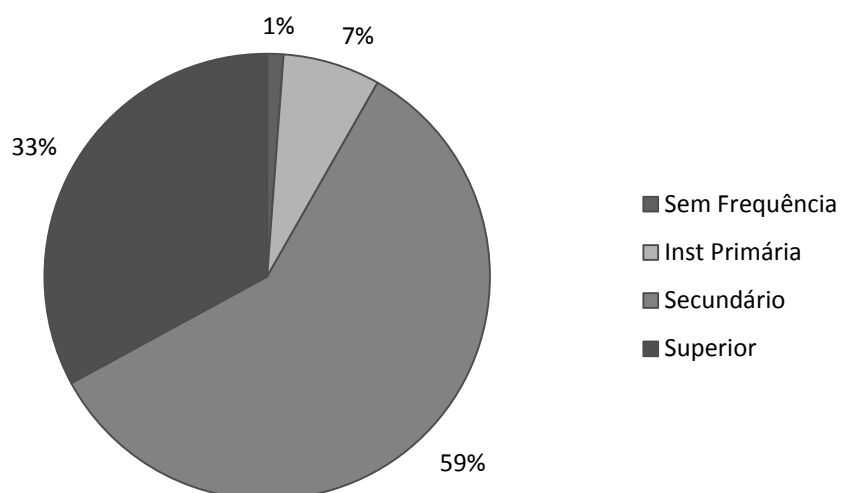
	CSs			Nº total
	Odivelas	Pontinha	Benfica	
Casos a residir há menos de 3 anos no local do estudo	15 (13)	3 (2)	4 (1)	22 (16)
Nº total de casos de EM	52	15	28	85

() casos com o diagnóstico de EM formulado antes de virem residir para a zona do estudo

e) Habilitações literárias. Escolaridade

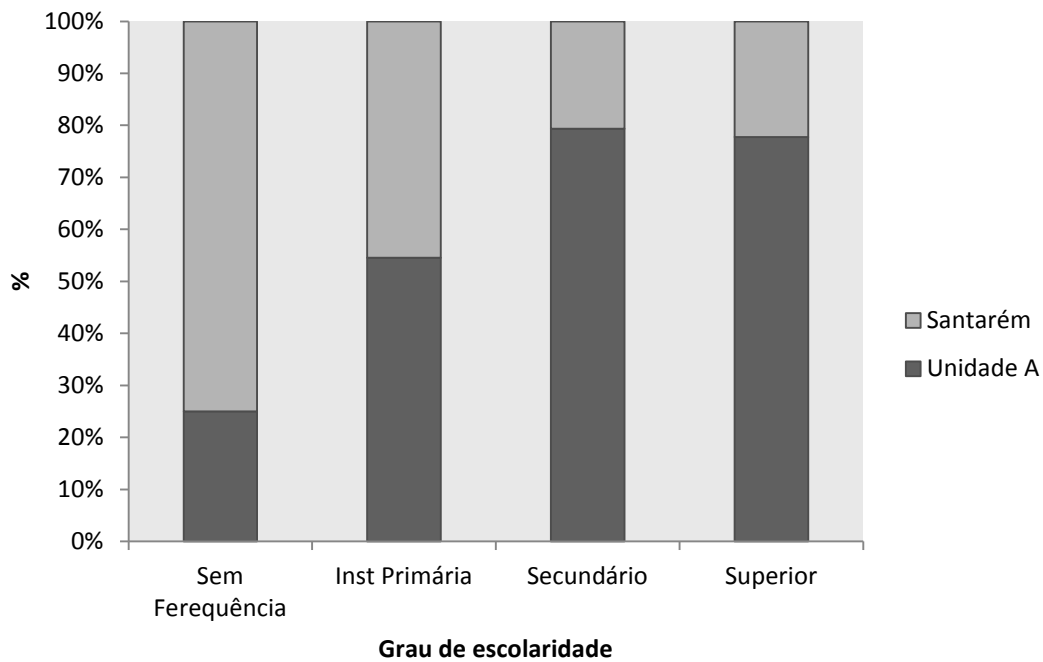
Os casos de EM da Unidade A, tinham um nível de escolaridade percentualmente representado no gráfico de torta da Fig. 32.

Figura 33- Distribuição dos casos de EM por grau escolaridade (N=85) - Unidade A



Quando comparada com a população de Santarém, regista-se na população da Unidade A um ainda maior número percentual de indivíduos com um nível de escolaridade média e superior, e um número inferior de casos com escolaridade de nível superior (teste de Chi-quadrado, $p < 0,01$, SPSS 16). (Fig. 34)

Figura 34 - Distribuição percentual por grau de escolaridade da população do estudo de Santarém vs. Unidade A



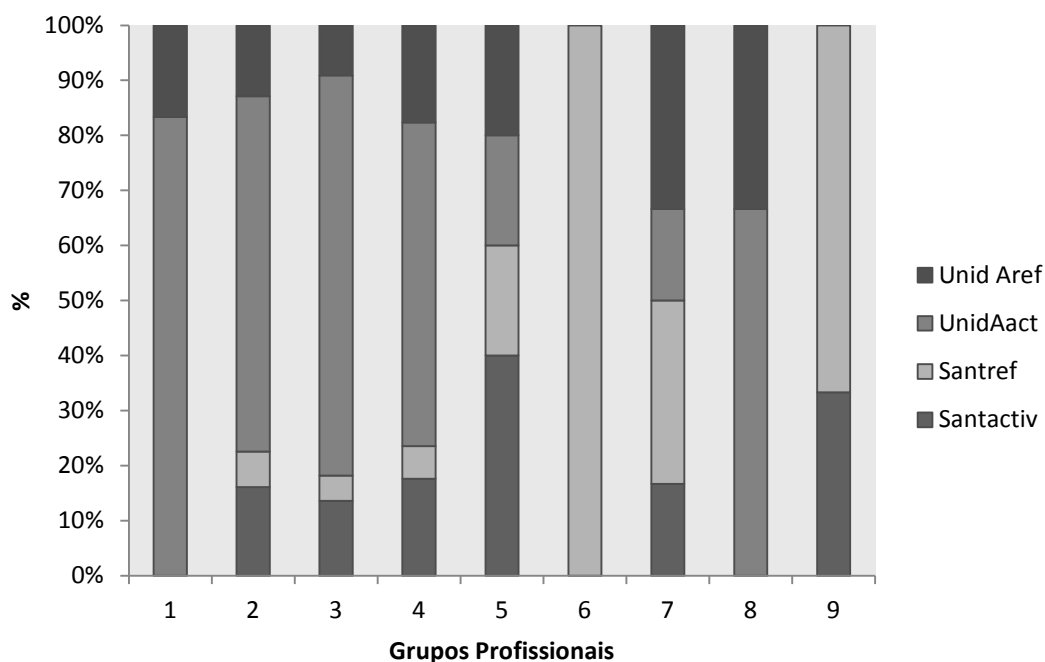
Confirma-se nesta população a existência de níveis de escolaridade muito superiores aos da média da população portuguesa (censo 2001) (Teste de Chi-quadrado, $p < 0,0001$).

f) Profissões exercidas e actividade profissional

A distribuição dos casos de EM da Unidade A por grupo profissional foi feita de acordo com a CITP-88 (classificação internacional de profissões) e encontra-se representada percentualmente no gráfico de barras da Fig. 35, em comparação com a população de Santarém.

Para cada grupo profissional representa-se a percentagem de indivíduos activos e reformados nas duas populações.

Figura 35 – Distribuição por grupo profissional



Verifica-se que há diferenças significativas entre as duas populações na distribuição pelos diferentes grupos profissionais. Os grupos profissionais ligados a actividades terciárias estão híper representados na população de doentes de EM da Unidade A em comparação com a população residente (censo 2001), (teste de Chi-quadrado, $p < 0,001$, SPSS 16). O mesmo acontece com a população de Santarém.

Comparativamente há uma híper representação na população de Santarém dos grupos 6 e 9 (profissões do sector primário) (teste de Chi-quadrado, $p < 0,05$, SPSS 16).

Não há diferenças entre a proporção de doentes reformados nas duas populações: 21,2 % Unidade A, 35,5% em Santarém (SD error dif=0,068; -0,338 -0,077; IC 95%).

Verifica-se igualmente nesta população um afastamento prematuro da actividade profissional.

A reforma ocorreu em média 15 anos após o diagnóstico definitivo da doença (Min=4, Max=25) e cerca de 16 (Min=4, Max 28) após os primeiros sintomas da enfermidade. Quando comparamos com a população de Santarém apura-se que há uma diferença significativa entre as duas populações no que diz respeito ao tempo médio decorrido entre a data do diagnóstico da doença e a data da reforma (SD error dif= 2,050, -9,065 ; -0,935; IC 95%), não existindo contudo diferenças entre o tempo médio de evolução da doença, medido entre a data hipotética do surto inaugural e a data da reforma (SD error dif= 1,991, -5,9; 1,9; IC 95%). Estes dados e as diferenças observadas sugerem que o diagnóstico de EM foi formulado, em média, mais precocemente na população da Unidade A.

Tal como se verificou em Santarém, também nesta coorte populacional de doentes a reforma precoce ocorreu preferencialmente no grupo de doentes com incapacidade grave (EDSS $\geq 6,5$) (teste exacto de Fisher $p < 0,05$). Constatou-se igualmente nesta população, não existir uma relação estatisticamente significativa entre os estádios da EDSS e a situação profissional, no grupo com incapacidade ligeira (EDSS ≤ 3) (teste exacto de Fisher $p=435$, ns SPSS 16). Estes dados são uma vez mais consentâneos com a existência de sintomatologia relevante, não avaliável pela EDSS, com impacto no desempenho profissional destes pacientes.

Variáveis Clínicas

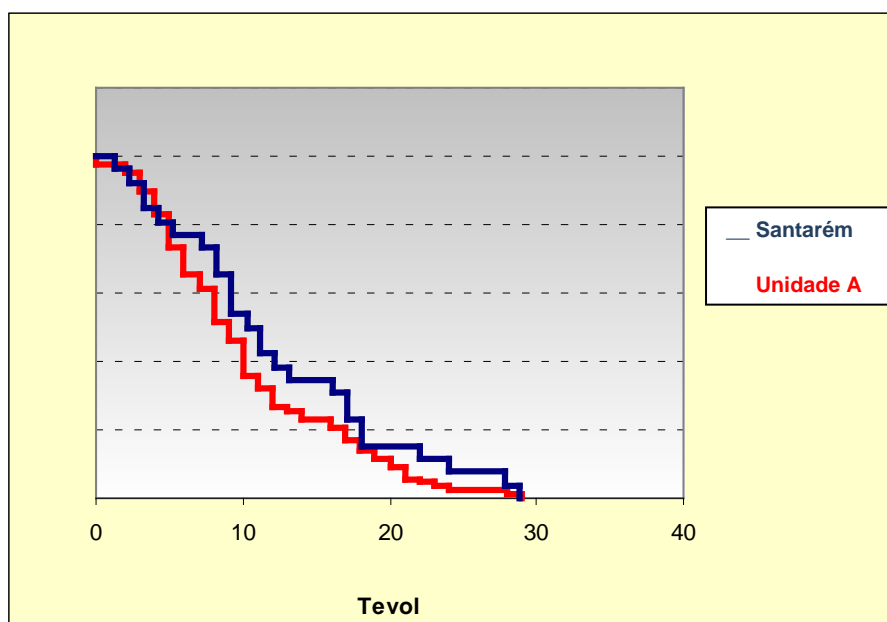
a) Data provável do surto inaugural e data de diagnóstico de EM

A idade provável em que ocorreram os primeiros sintomas atribuíveis à doença e a data de diagnóstico definitivo foram recolhidas nesta amostra retrospectivamente, recorrendo, quer ao testemunho dos doentes, quer à consulta dos registos clínicos existentes, o que foi conseguido em 72 doentes (85%).

O surto inaugural surgiu em média aos 33,4 anos (Máx.51; Min. 26 anos), 31,4 no sexo F e 34,6 no sexo M, não existindo diferenças significativas entre os dois sexos (teste de t para variáveis independentes, $t = 0,90376$, $p = 0,175$, SPSS 16)

O tempo médio de evolução da doença nesta coorte populacional, contabilizado entre a hipotética data de início da doença e a data de prevalência escolhida (31 de Dezembro de 2010), foi de $10,23 \pm 6,437$ anos.

Figura 36 - Tempo médio global de evolução da doença (Santarém vs. Unidade A)



Log-rank (Cox-Mantel) = 1,388, $p = 0,238$ ns

Não há diferenças entre o tempo médio global de evolução da doença apurado na Unidade A e aquele que foi anteriormente estimado na população de Santarém [Log-rank (Cox-Mantel) = 1,388, $p= 0,238$ ns].

O tempo médio que decorreu entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo da enfermidade foi de 1,8 anos \pm 4,63 (Máx. 6; Min. 0,5). Verifica-se assim que o atraso no diagnóstico da doença nesta população da Unidade A é significativamente inferior ao que foi apurado na população de Santarém (SD error dif= 0,919; 0,180;3,820; IC 95%).

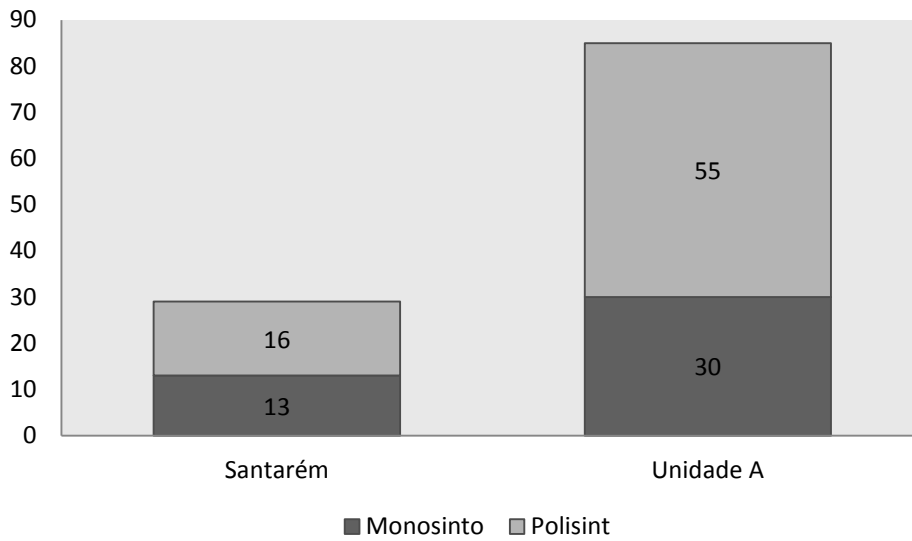
b) Sintomas Inaugurais

Em 74 doentes foi possível recolher a informação correspondente ao surto inaugural através do registo das consultas realizadas por Neurologista. Apenas em 11 casos a informação recolhida corresponde à memória que doente guardou do surto inaugural da doença.

Estes dados são assim bastante mais fidedignos que aqueles obtidos em Santarém, que se baseavam maioritariamente na memória guardada pelos pacientes de episódios anteriores.

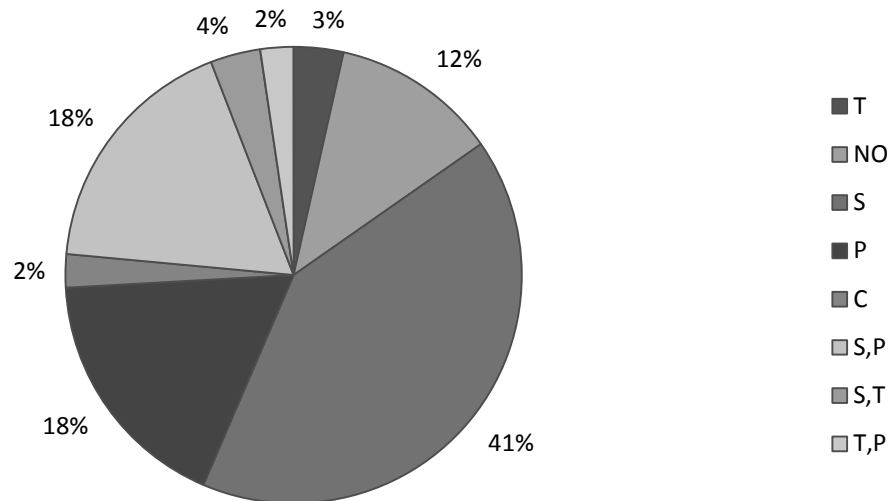
Dos 85 casos de EM, 30 (35%) tiveram um surto inaugural com sintomatologia mono sintomática e 55 (65%) tiveram desde logo uma apresentação inaugural da doença com múltiplos sintomas neurológicos Fig. 36). No que respeita à forma de apresentação inaugural mono ou poli sintomática não há diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações (SD error dif= 0,069, - 0,230;0,035; IC 95%).

Figura 37 – Distribuição por tipo de surto inaugural (Santarém vs. Unidade A)



No gráfico da Fig. 38 representa-se detalhadamente a forma de apresentação do surto inaugural.

Figura 38 - Forma de apresentação do surto inaugural (N=85), Unidade A;



T= tronco cerebral; NO= nevrite óptica; S= sensitivos (vias longas); P= piramidais (motores); C= cerebelosos; S,P= sensitivos e motores; S,T= sensitivos e tronco cerebral; T,P= tronco cerebral e motores

Contrariamente ao que acontecia nos doentes do estudo de Santarém, predominaram nesta série as formas com apresentação inaugural com sintomas sensitivos puros (35%), seguindo-se, por ordem decrescente de frequência sintomas sensitivo-motores (18%), motores puros (18%) e nevrite óptica (12%). A sintomatologia sugestiva de envolvimento do tronco cerebral foi, nesta série da Unidade A, muito menos frequente (apenas de 3% em apresentação mono sintomática).

As diferenças relativamente ao que havia sido encontrado em Santarém são significativas (teste exacto de Fisher, $p < 0,001$, SPSS 16).

Provavelmente, como aliás já foi referido, a hiper representação de sintomas sugerindo atingimento do tronco cerebral que foi encontrada na população de Santarém, deve-se provavelmente às reduzidas dimensões da amostra e à forma retrospectiva como os dados foram recolhidos. É verosímil admitir que sintomas tais como diplopia, vertigem, desequilíbrio, sejam mais facilmente recordados por um paciente do que, por exemplo, parestesias dum membro.

Não se apurou existir neste coorte qualquer correlação entre os sintomas do surto inaugural e a incapacidade à data do estudo avaliada pela EDSS (Spearman $\rho = 0,123$, $p = 0,623$).

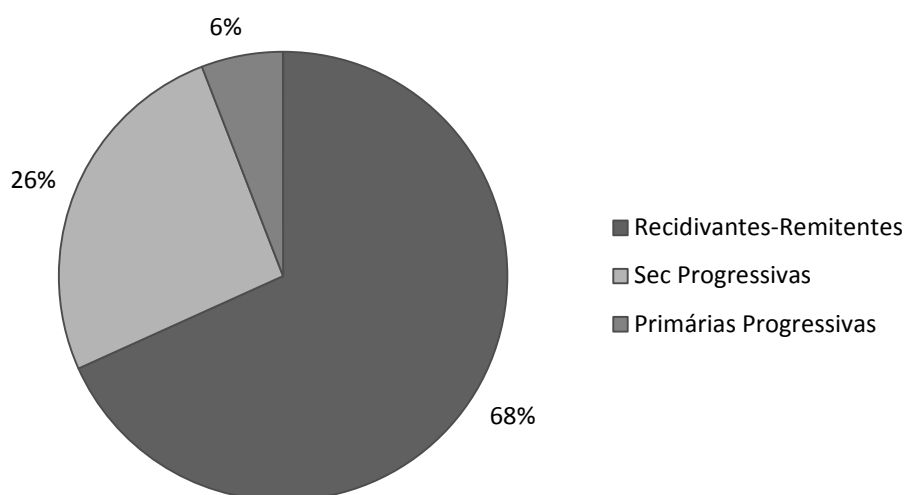
c) Formas Evolutivas da doença

A classificação do padrão evolutivo da doença foi feita e reportada por um Neurologista. O IP, avaliou os doentes seguidos na consulta de EM do HSM e 4 outros doentes com EM, pertencentes à área geográfica do estudo, seguidos por outros neurologistas do serviço. Neurologistas privados forneceram informações sobre outros 4 doentes. Foi ainda possível recolher informação sobre os doentes acompanhados na consulta de Neurologia do CHLO.

Da coorte de 85 doentes, 58 (68%) tinham um padrão evolutivo recidivante - remitente, 22 (26%) uma evolução secundária progressiva e 6 (6%) uma forma primária progressiva da doença (Fig. 39) .

A distribuição percentual pelos diferentes padrões evolutivos nesta população, não difere da apurada na população de doentes de EM de Santarém (teste exacto de Fisher, $p=0,640$, ns).

Figura 39 – Distribuição dos casos de EM por forma evolutiva da doença (N=85) – Unidade A



Tal como foi verificado na população de doentes de Santarém, também nesta amostra populacional da Unidade A, se apurou que a evolução secundária progressiva se correlaciona positivamente, de forma moderada, com o tempo de evolução da doença (Spearman $\rho= 0,496$, $p <0,01$). Verificou-se igualmente nesta população, que os doentes com formas secundárias progressivas de EM, estavam mais incapacitados, estando 80 % deles incluídos no grupo com incapacidade grave ($EDSS \geq 6,5$) (teste exacto de Fisher $p <0,001$).

d) Incapacidade avaliada pela EDSS

Obtive os dados sobre a incapacidade avaliada pela aplicação da EDSS directamente na consulta de EM do HSM, ou junto de outros neurologistas que acompanhavam regularmente os doentes.

Dos 85 casos de EM da Unidade A, 65 (76%) tinham um grau de incapacidade medido pela EDSS \leq a 3 (incapacidade ligeira), 7 (8%), tinham valores entre 3,5 e 6 (incapacidade moderada) e 14 (17 %), valores \geq a 6,5 (incapacidade grave). Comparativamente com a população de doentes identificada no concelho de Santarém, há diferenças estatisticamente significativas, com um maior número percentual de doentes com incapacidade ligeira a moderada na amostra de doentes de EM capturada na Unidade A (teste exacto de Fisher, $p < 0,05$, SPSS 16).

Tabela 24 – Distribuição dos casos de EM da Unidade A e Santarém por grau de incapacidade

	INCAPACIDADE*		
	Ligeira a moderada EDSS \leq 3	Moderada EDSS > 3,5 e \geq 6	Grave EDSS > 6,5
N (%) Unidade A	65 (76%) **	6 (7 %)	14 (17 %)
N (%) Santarém	20 (69%) **	3 (10 %)	6 (21 %)

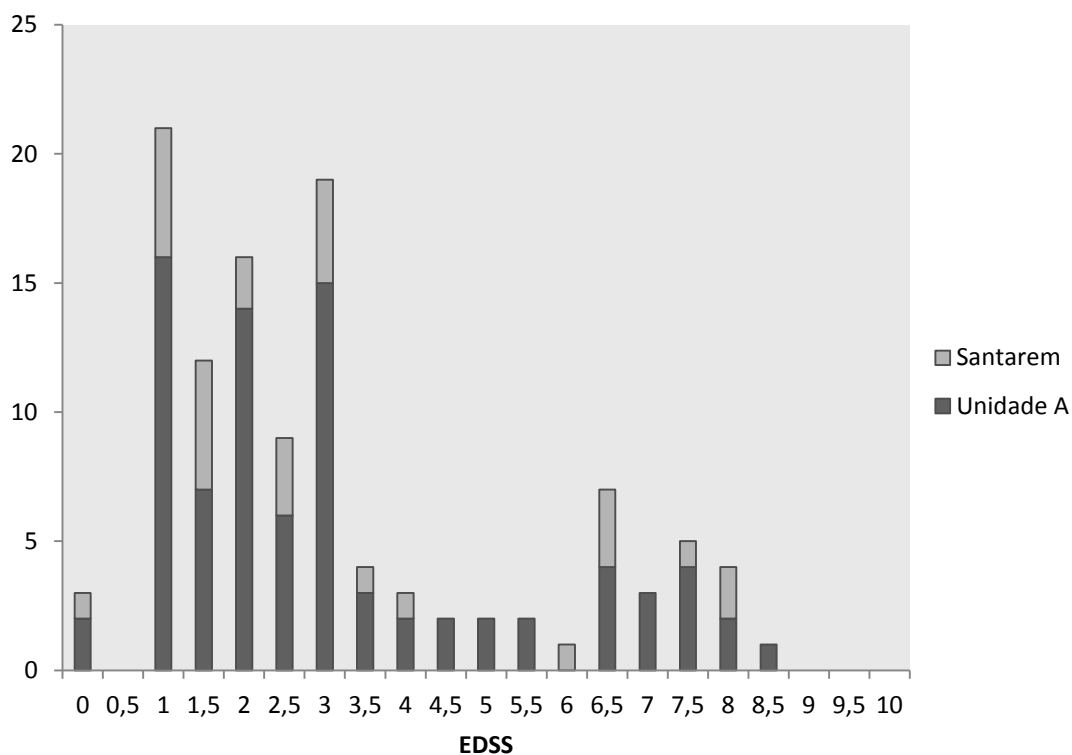
*Adap de Pittock e cols. (69, 70)

** Fisher $p < 0,05$

No gráfico de barras representa-se a distribuição por patamar de EDSS da população da Unidade A, comparativamente com a da população de doentes de Santarém.

Os valores médios de EDSS, nas duas populações estão representados no Quadro.. A mediana dos valores da EDSS é significativamente inferior na população da Unidade A (teste de Man-Whitney, $p < 0,05$)

Figura 40 - Distribuição por grau de incapacidade (EDSS), Santarém vs. Unidade A



**Tabela 25 – Valores médios EDSS
(População EM Santarém / População EM Unidade A)**

	N	Min.	Max.	Média	Desvio Padrão
EDSS Santarém	29	0	8,0	3,0	+/- 2,3845
EDSS Unidade A	85	0	8,5	2,5	+/- 2,0295

e) Terapêuticas Modificadoras da Actividade da doença

Entre o estudo epidemiológico realizado em Santarém e o estudo realizado na área de influência dos três CS da Unidade A, houve importantes mudanças no tratamento da doença.

O Interferão β 1-b, foi a primeira molécula a ser aprovada em 1993 pela FDA para tratar doentes com EM, com um padrão evolutivo recidivante-remitente (351).

Disponibilizado em Portugal apenas em 1996, a utilização deste produto era ainda muito incipiente à data da conclusão do estudo de Santarém (Janeiro de 1999). Pelo contrário, o estudo realizado na Unidade A ocorre numa altura em que estão disponíveis várias formulações para o tratamento da doença (tabela...), sendo a prática clínica consensual neste domínio tratar precocemente a generalidade dos pacientes com evolução recidivante-remitente.

Apenas os doentes com formas primárias progressivas e aqueles outros com formas secundárias progressivas sem surtos, não têm ainda terapêuticas aprovadas.

Tabela 26 –Terapêuticas aprovadas para o tratamento da EM recidivante-remitente

Formulações Aprovadas (Julho 2013)		Nomes Comerciais ®
Tratamento		
Primeira Linha	IFN β 1-b	Betaferon, Extavia
	IFN β 1-a IM	Avonex
	IFN β 1-a SC	Rebif 22 e 44 μ g
	Acetato de Galtirâmero	Copaxone
Segunda Linha	Natalizumab	Tysabri
	Fingolimod*	Gilenya*

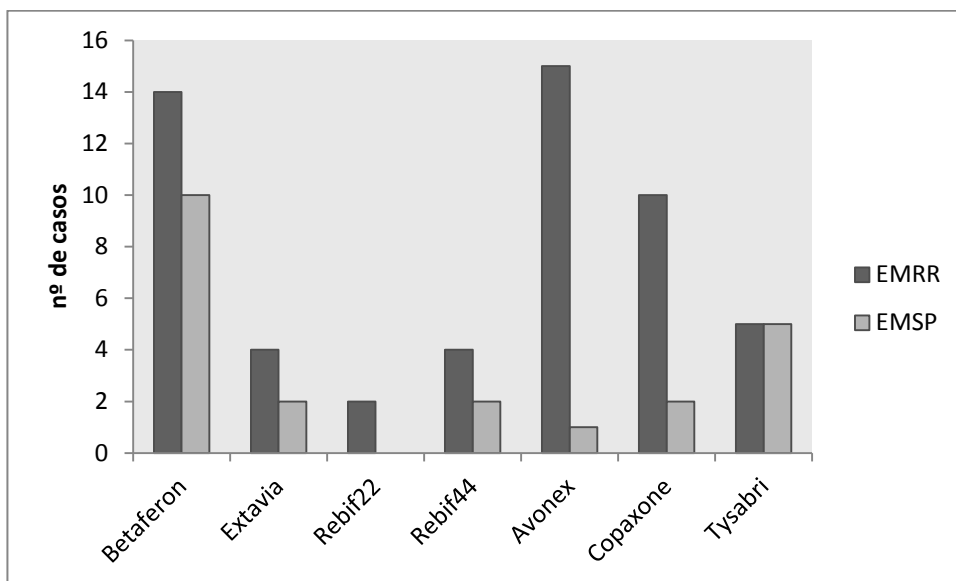
*Apenas aprovado em Setembro de 2010

Dos 85 casos de EM da Unidade A, 58 tinham um padrão evolutivo recidivante-remitente e 22 correspondiam a forma secundárias progressivas de EM.

Dos casos com evolução recidivante-remitente, 54 recebiam tratamento com uma das formulações aprovadas (Fig. 41), 2 estavam incluídos em ensaios clínicos e 2

recusaram qualquer das formulações existentes, aguardando a disponibilização de formulações orais no mercado nacional. Dos doentes com formas secundárias progressivas 14 eram tratados com uma das formulações disponíveis e 8 não recebiam qualquer tratamento (Fig. 40) e dos 5 com evolução primária progressiva 1 estava incluído em ensaio e 4 não recebiam qualquer tratamento específico para a doença.

Figura 41 – Terapêuticas utilizadas nos doentes com formas recidivantes-remitentes (N=54) e nos doentes com formas secundárias progressivas (N=22) – Unidade A



RESUMO COMPARATIVO DOS RESULTADOS DOS DOIS ESTUDOS DEDICADOS À
EPIDEMIOLOGIA DA EM EM PORTUGAL

Santarém dista da região geográfica dos CS da Unidade A apenas cerca de 70 km. Pese embora o tempo decorrido entre os dois estudos (cerca de 11 anos), as diferentes metodologias utilizadas e os diferentes critérios de diagnóstico aplicados, não há diferenças significativas nos resultados apurados, parecendo indicar que a taxa de prevalência da doença se mantém estável em Portugal na última década e que os dois métodos epidemiológicos utilizados são comparáveis na sua capacidade de produzir resultados válidos (tabela 27).

Tabela 27 – Tabela comparativa entre o estudo de Santarém e o Estudo da Unidade A

	Estudo de Santarém	Estudo Unidade A
Tipo de Estudo	Epidemiologia descritiva; base populacional	Epidemiologia descritiva; base populacional
Metodologia	Clássica “teia de aranha”	Captura Recaptura
Duração	5 anos	4 meses
População Residente	62,621 hab (censo 1991)	229,342 (censo 2001)
Prevalência bruta de EM / 100,000 hab	46,3 (29,5;63,2)*	58,0 (46,9;69,1)*
Prevalência ajustada à idade da população standard europeia	49,1 (36,6;56,4)**	56,2 (46,9;65,5)**

*Diferença ns SD erro dif = 0,0033 (CI 95% -0,00672;0,00649) **Diferença ns SD erro dif= 0,00324 (CI 95% - 0,00638;0,00633)

Na tabela 28 resumi características das populações dos dois estudos realizados. As únicas diferenças com significado estatístico encontradas são um tempo mais curto até ao diagnóstico e uma menor incapacidade média na população da Unidade A.

Tabela 28 – Tabela comparativa da população com EM de Santarém e da Unidade A

Variáveis	População EM Santarém	População EM Unidade A
Número de casos	29	85 *
Relação F/M	3/1	2,8/1
Tempo Evolução da doença (anos)	12,8	10,2
Tempo até ao diagnóstico (anos)	3,6**	1,8**
Incapacidade média (EDSS)	3 ***	2,5 ***

*Amostra de um total estimado de 133 doentes; **Dif significativa, SD erro dif=0,919 (IC 95% 0,180-3,82)

***Dif significativa Man-Whitney, $p < 0,05$

Discussão

ESTUDO DE PREVALÊNCIA NO CONCELHO DE SANTARÉM

Resumo dos Resultados

O estudo realizado no concelho de Santarém foi o primeiro estudo epidemiológico de base populacional realizado em Portugal para avaliar a prevalência da EM (8).

Foi concretizado numa altura em que o quadro da distribuição da frequência da doença na Europa do sul era ainda incompleto e em que as teses de John Kurtzke estabeleciam categoricamente que a península Ibérica seria uma zona de baixa prevalência da doença (5, 6, 123).

A taxa bruta de prevalência estimada, 46,3/100.000, confirma a hipótese formulada, segundo a qual a frequência da EM em Portugal havia sido previamente muito subestimada (191). Este valor sobe ligeiramente para 49,1/100.000, quando se procede ao ajuste directo à população básica europeia o que é conveniente para permitir estabelecer comparações fidedignas com outros estudos.

Este estudo obedeceu deliberadamente a um desenho metodológico clássico, utilizando uma metodologia, denominada de *teia de aranha*, bem conhecida e testada, largamente utilizada pela quase totalidade dos investigadores interessados na epidemiologia da EM no sul da Europa (209).

Esta metodologia, aplicada à epidemiologia da EM no concelho de Santarém, consistiu em escrutinar intensivamente as 28 freguesias do concelho durante um período de cinco anos (1995-1999), construindo e mantendo activa durante este período uma ampla rede de detecção de casos envolvendo um número abrangente de fontes de informação compreendendo os centros de saúde, o HDS, especialistas com prática privada local, centros de fisioterapia e lares.

Optei por uma metodologia convencional e bem testada, pois era importante que este estudo epidemiológico, pioneiro no nosso país, fosse bem acolhido e os valores de prevalência obtidos fossem aceites sem reservas pela comunidade científica internacional.

As características sociodemográficas e clínicas da população de doentes identificada localmente bem como a taxa de prevalência estimada no concelho, ajustada à idade, usando a população *standard* europeia (49,1/100.000), não diferiam significativamente dos valores reportados nos estudos que antecederam o estudo português alguns escassos anos, levados a cabo no sul de Espanha (283, 284), sul de França (257, 259), Itália continental (209) e Grécia (269, 270).

É de referir a relativamente baixa prevalência calculada neste estudo para os grupos etários acima dos 65 anos (9/100.000 habitantes). O mesmo tem sido constatado noutros estudos epidemiológicos, sem que, contudo, os autores atribuam significado relevante ao facto (265, 270, 283, 284). A quebra abrupta da taxa de prevalência verificada neste grupo etário merece, contudo, algumas reflexões. Pode ser explicada pela taxa de mortalidade. É contudo aceite que a diminuição da esperança média de vida nos doentes com EM seja apenas 6 anos inferior à da população em geral (352). Há contudo muitos vieses nos estudos de mortalidade (353) que, em grande medida, se baseiam nos dados de certidões de óbito cujo preenchimento é, muitas vezes, inadequado e tantas vezes formalizado por um clínico que não foi o médico assistente em vida do paciente (354, 355). Outra possível explicação é que, sendo esta uma população com incapacidade grave e grandes limitações físicas, muitos destes doentes estejam asilados em lares fora das suas áreas de residência habituais e não sejam já escrutináveis pela metodologia utilizada. É pouco admissível aceitar aqui esta explicação, pois o concelho de Santarém tem uma grande e adequada oferta de lares, não sendo portanto muito plausível que um doente autóctone, acabe asilado num lar ou instituição fora do seu concelho de origem. É assim muito possível que a taxa de mortalidade na doença esteja muito subestimada.

Pontos fortes e limitações do estudo

O estudo epidemiológico realizado no concelho de Santarém foi um estudo robusto que utilizou uma metodologia bem testada. Teve, contudo, limitações: com o método de *teia de aranha* aplicado, é impossível estimar o grau de completitude dos dados obtidos. Por outro lado, um estudo com este desenho exige uma grande dedicação do investigador, durante enorme período de tempo. Esta morosidade faz com que reproduzir um projecto deste tipo, seja difícil e pouco atractivo.

Implicações

O Concelho de Santarém situa-se no centro do país, tem freguesias urbanas e rurais, alguns polos industriais e uma estrutura etária e por sexo que estava de acordo com os valores nacionais do censo de 1991 que foi utilizado como referência neste estudo. Há assim muitas razões para considerar a taxa bruta de prevalência apurada (46,3/100.000) como representativa de valores nacionais, colocando Portugal entre os países que têm uma taxa de prevalência média-alta da doença.

Resumo dos resultados

Uma das importantes limitações dos estudos clássicos de prevalência realizados nos países da Europa do sul, utilizando a metodologia da *teia de aranha* é, como foi já anteriormente referido, a morosidade, o que dificulta a replicação de estudos numa mesma região, condição necessária para identificar aí variações da frequência da doença ao longo do tempo. Torna-se necessário para tal dispor de uma metodologia exequível, fácil de aplicar e susceptível de produzir, num curto intervalo temporal, resultados fidedignos. A metodologia de captura-recaptura parecia reunir estes requisitos. Poucos têm sido os estudos realizados utilizando esta metodologia aplicada à EM e, aqueles disponíveis, são trabalhos de larga escala, procurando grosseiras estimativas da prevalência da enfermidade em grandes regiões geográficas, ou mesmo num país (112, 114, 117, 125, 233, 340, 341).

Mais importante do que providenciar, tão-somente, mais uma estimativa da taxa de prevalência da EM em Portugal, o projecto de investigação levado a cabo nos três CS da Unidade A da ARS de Lisboa, procurou testar a metodologia de captura-recaptura, enquanto metodologia inovadora aplicada à epidemiologia descritiva da EM, num estudo de base populacional.

Os resultados obtidos confirmaram a hipótese formulada, segundo a qual a metodologia de captura-recaptura seria adequada para obter dados sobre a prevalência da EM, num intervalo de tempo curto, numa população de reduzidas dimensões. No projecto concretizado, a recolha de dados realizada em simultâneo nos 3 CS seleccionados e na consulta de EM do HSM, durou apenas 5 meses (Dezembro de 2009 a Janeiro de 2010). As taxas brutas de prevalência calculadas estiveram de acordo com o que seria expectável, tendo em consideração os dados do estudo prévio realizado no concelho de Santarém (8). Foram apuradas taxas brutas de prevalência de EM de 62,4, 57,5 e 53/100.000 habitantes,

respectivamente em Benfica, Pontinha e Odivelas e uma taxa bruta de prevalência global de 58/100.000 (CI 95% 46,9;69,1) em toda a área do estudo.

Tem sido sublinhada a importância de calcular taxas de prevalência ajustadas a populações de referência por idade, para possibilitar comparações fiáveis (115, 356). No caso vertente, o ajuste da prevalência por idade, usando a população *standard* europeia, teve uma repercussão modesta na taxa bruta de prevalência previamente calculada, uma vez que há grande coincidência entre a estrutura etária da população portuguesa e a da população *standard* europeia utilizada (Eurostat). Por ajuste directo à idade da população *standard* europeia, a taxa de prevalência corrigida desceu ligeiramente para 56,2/100.000 habitantes (46,88;65,52; IC 95%).

Não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de prevalência brutas calculadas nos três CS da Unidade A, nem entre as taxas de prevalência, bruta e ajustada à idade, calculadas na área global do estudo e as correspondentes, previamente estimadas no concelho de Santarém.

Os resultados obtidos mostraram ainda que a metodologia de captura-recaptura permitiu avaliar o grau de completude das fontes analíticas primárias utilizadas e que o impacto do método foi dependente do grupo etário específico considerado. Foi pobre no grupo etário entre os 20-29 anos, modesto entre os 30-49 anos, desprezível acima dos 59 anos e inexistente acima dos 70 anos. Esta quebra abrupta na captura de doentes nos grupos etários acima dos 59 anos, quer nos três CS, quer na lista do HSM e a consequente baixa prevalência de EM encontrada nestes grupos etários, corroboram o que havia já sido identificado no estudo realizado no concelho de Santarém.

A metodologia de captura-recaptura pressupõe uma total independência das listas utilizadas. Em epidemiologia tal desiderato teórico é impossível de atingir pelo que é fundamental testar, em cada estudo realizado, o grau de dependência das fontes usadas (348). Normalmente as fontes nos estudos epidemiológicos mostram uma dependência positiva e esta determina uma sobrevalorização dos resultados que são, frequentemente híper estimados (91). Esta é aliás uma crítica comum aos

estudos de captura-recaptura (92). Tal explica-se pelo facto dos indivíduos capturados em fontes distintas serem, em geral, os hiper utilizadores dos serviços de saúde, recorrendo frequentemente a múltiplas instituições em simultâneo na ânsia, por exemplo, de obterem segundas opiniões.

No nosso caso encontrámos uma dependência negativa, o que indica que os valores das taxas de prevalência obtidas utilizando a metodologia de captura-recaptura, foram subestimadas na população em estudo (111). Como explicar esta dependência negativa encontrada entre as duas fontes analíticas utilizadas neste estudo? Há um número importante de casos que veio residir na zona do estudo, já com o diagnóstico da doença formulado e com um acompanhamento neurológico regular prévio a esta mudança de residência. É perfeitamente normal que estes pacientes, embora se inscrevam no CS da sua nova área de residência, mantenham o acompanhamento neurológico original, tendo assim uma probabilidade muito baixa de serem capturados numa listagem proveniente do serviço de neurologia do HSM. Por outro apurou-se que, dos 95 doentes identificados utilizando a informação conjunta das duas fontes analíticas disponíveis, 22 não tinham médico de família atribuído no CS. São doentes que, embora inscritos no respectivo CS, recorrem preferencialmente ao neurologista assistente no HSM, mesmo para situações médicas gerais, tendo, portanto, uma baixa probabilidade de serem capturados numa listagem realizada nos CS. Outras razões serão provavelmente uma maior capacidade de capturar casos na Consulta de EM do HSM, quando comparada com a capacidade de captura existente, quer nos CS, quer por parte de outros neurologistas, trabalhando em regime privado, ou mesmo integrando o quadro do serviço de neurologia do HSM, mas não directamente envolvidos no acompanhamento específico de doentes com EM.

Outro aspecto que deve ser discutido e tido em consideração é a utilização de critérios diagnósticos distintos, utilizados em diferentes estudos, como possíveis factores influenciadores de resultados. Diferentes critérios de diagnóstico da EM, para além de influenciarem a sensibilidade de detecção de casos num determinado estudo, condicionam ainda a existência de tempos diferentes para a formulação de um diagnóstico definitivo da doença.

Utilizando os critérios de Poser (40), o diagnóstico definitivo de EM assenta na comprovação da disseminação temporal demonstrada pela constatação da existência de um segundo surto com expressão clínica. A situação é consideravelmente diferente quando se usam os critérios de McDonald que utilizam como critérios de disseminação temporal os dados da RM (46). Se tal não afecta a identificação dos casos prevalentes mais antigos, é crítica nos casos incidentes recentes, havendo necessidade de um refinamento e critérios de inclusão estritos, que contemplem, com clareza, como no estudo em questão, as situações de SCI.

O facto dos doentes com SCIs serem tratados com os mesmos fármacos utilizados no tratamento dos pacientes com o diagnóstico definitivo de EM recidivante-remitente, faz com que este não possa ser um critério discriminador, sendo fundamental ser um neurologista com experiência na clínica da EM.

No estudo vertente optei por não incluir situações de SCIs e a informação que recolhi junto de outros neurologistas, teve em consideração a estrita observância dos critérios de McDonald de 2001 (46).

Foi possível recolher informação detalhada de uma amostra de 85 casos de EM (63 sexo F; 22 sexo M) residentes na área em que decorreu o estudo, na data de prevalência escolhida (31 de Dezembro de 2010), o que corresponde a 63,9 %, da população total estimada por captura-recaptura para a área global em que o estudo decorreu (133 doentes). Verificou-se que esta amostra populacional não diferia significativamente da população anteriormente avaliada em Santarém, nas suas variáveis demográficas e clínicas. As únicas diferenças significativas detectadas entre as duas populações foram um menor atraso no diagnóstico da doença na coorte populacional da Unidade A e variações na frequência dos sintomas inaugurais reportados. O menor atraso diagnóstico detectado na população dos três CS da Unidade A, explicará, em parte, o facto de aqui se ter encontrado de um maior número de doentes em estádios mais precoces da doença e menos incapacitados. Para tal contribuirá ainda o efeito das terapêuticas modificadoras da doença entretanto introduzidas. As diferenças observadas na frequência relativa da sintomatologia inaugural, resultam, provavelmente, da forma como foram recolhidos os dados em Santarém, baseados essencialmente na memória que os

doentes guardavam dos surtos inaugurais, introduzindo assim um viés de memória. Na população da Unidade A a colheita de dados relativamente à sintomatologia dos surtos inaugurais, teve, em 74 dos 85 doentes, como fonte de informação os registos clínicos e a informação dos neurologistas assistentes, sendo, portanto, muito mais fiável.

Pontos fortes e limitações do estudo

O projecto realizado na área geográfica dos 3 CS seleccionados da Unidade A, permitiu calcular taxas brutas e ajustadas de prevalência de EM, num espaço de tempo curto, tendo sido atingidos cabalmente os objectivos pré-estabelecidos.

Os valores de prevalência obtidos e as características demográficas e clínicas da população avaliada, quando comparados com os dados do estudo epidemiológico previamente realizado no concelho de Santarém, permitem considerar os resultados agora apurados, como fidedignos.

A metodologia de captura-recaptura revelou-se um método exequível e fácil de aplicar, possibilitando uma grande economia de tempo, recursos e meios, comparativamente com outras metodologias alternativas, confirmando a hipótese de trabalho que havia sido inicialmente formulada. Atributo relevante desta metodologia é, ainda, a possibilidade de poder avaliar a completitude dos dados estimados.

A grande limitação da aplicação da metodologia de captura-recaptura à epidemiologia da EM neste estudo concretizado na Unidade A, foi a constatação da existência de uma dependência negativa entre as duas fontes analíticas aqui utilizadas. Esta dependência negativa entre as duas fontes faz com que o número total de casos de EM estimados possa estar subavaliado. Este facto deverá ser tido em consideração quando os dados deste estudo são analisados.

Implicações

Apesar das limitações atrás enunciadas, a taxa de prevalência estimada confirma que Portugal seja um local em que a EM tem uma prevalência média-alta. A metodologia de captura-recaptura, tal como previsto, revelou-se exequível, fácil de aplicar, permitindo obter resultados num intervalo de tempo curto. Esta metodologia poderá vir a substituir, com vantagens, os métodos clássicos até agora utilizados, possibilitando realizar estudos de forma mais fácil e rápida e, sobretudo, poder replicar a recolha de dados, numa mesma região, ao longo do tempo, estudando assim a variabilidade temporal da frequência da doença o que poderá permitir testar eventuais relações com fenómenos ambientais locais, criando assim as bases para um autêntico projecto de vigilância epidemiológica. Esta hipotética utilização da metodologia de captura-recaptura aplicada à epidemiologia da EM foi por mim colocada num artigo de revisão publicado em 2010 (357) e é corroborada pelo prestigiado neurologista espanhol Óscar Fernández em 2011, no capítulo dedicado à epidemiologia da EM, da 3ª e última edição do seu livro “*Esclerosis Múltiple*” (358).

Conclusões

Os objectivos primários e secundários do projecto realizado na Unidade A foram atingidos. A metodologia de captura-recaptura aplicada à epidemiologia da EM, revelou ser capaz de produzir resultados comparáveis aos obtidos, previamente, no concelho de Santarém utilizando uma metodologia tradicional bem testada.

Os valores das taxas de prevalência agora obtidos (taxa bruta e ajustada por idade), não diferem significativamente daqueles estimados 11 anos antes no concelho de Santarém, sugerindo que a prevalência da doença se tem mantido estável na última década.

As limitações da metodologia prendem-se sobretudo com a dependência negativa encontrada entre as duas fontes analíticas utilizadas, com tendência a subestimar o número total de casos de EM na população da Unidade A.

A utilização da metodologia de captura-recaptura permitiu realizar o estudo num tempo curto com uma manifesta economia de recursos.

Apurou-se que há uma quebra importante da prevalência no grupo etário acima dos 59 anos. Tal é igualmente reportado no estudo de Santarém e transversalmente noutros estudos publicados em que é calculada a prevalência por escalão etário. Esta quebra pode significar ou que não estamos a utilizar metodologias adequadas a identificar casos de EM neste grupo etário ou que os dados que possuímos e divulgamos sobre a mortalidade da doença não são fiáveis, levando a propor a realização de mais estudos para clarificar estes aspectos da história natural da EM.

Foi possível capturar uma amostra populacional de casos de EM residentes na área de influência dos três CS da Unidade A e estabelecer comparações com a amostra de doentes avaliada no concelho de Santarém 11 anos antes. Apurou-se que as duas amostras eram muito semelhantes do ponto de vista demográfico e clínico, sendo as diferenças relevantes um menor atraso no diagnóstico e um menor grau de incapacidade média da amostra de casos de EM da Unidade A, sugerindo que a doença está a ser diagnosticada e tratada mais precocemente.

"Sejam quais forem os resultados com êxito ou não, o importante é que, no final, cada um possa dizer: 'fiz o que pude'."

Louis Pasteur

Discussão Final

O mapa da distribuição da EM na Península Ibérica é hoje exaustivo e fidedigno. Não é detectável na actualidade, um gradiente de prevalência norte-sul e os dados disponíveis permitem classificar a Península Ibérica como uma região de média-alta prevalência da doença.

Este quadro que parece ser tão completo levanta a pertinente questão da necessidade real de mais estudos e dados sobre a epidemiologia da EM nesta região. A EM continua a ser uma doença de etiologia desconhecida. Há inexplicáveis variações da prevalência entre regiões distintas, geograficamente próximas e têm sido identificadas, em certas populações, importantes variações temporais da incidência.

Prosseguir com estudos epidemiológicos, numa perspectiva diversa, procurando detectar variações da prevalência da EM entre regiões próximas, ou flutuações temporais da frequência da doença numa mesma região, poderá contribuir para detectar factores ambientais que possam ter um papel determinante na eclosão da enfermidade. Se é plausível a hipótese de que o risco para desenvolver a doença seja determinado por uma associação de factores genéticos e ambientais interagindo nos primeiros anos de vida, é igualmente possível que a expressão clínica deste risco dependa da presença de factores ambientais que, uma vez identificados, possam ser modificáveis.

Este projecto de vigilância epidemiológica pressupõe a existência de uma metodologia fácil de aplicar, que permita obter dados, em curtos intervalos de tempo. Tendo em consideração o projecto desenvolvido na Unidade A que está na base desta dissertação, a metodologia de captura-recaptura revelou possuir os atributos que a poderão vir a transformar na metodologia preferencial a aplicar à epidemiologia da EM, viabilizando assim um futuro projecto de vigilância epidemiológica nesta área. Para além de poder dispor de uma metodologia adequada, um projecto deste teor, para ser exequível, pressupõe a existência de unidades orgânicas e equipas de profissionais habituados a trabalhar em conjunto.

Este desiderato parecia ser concretizável no âmbito da Unidade A. Infelizmente há entre nós uma tendência para introduzir mudanças contínuas, tantas vezes extemporâneas e fúteis, sem haver sequer a preocupação de testar se irão produzir objectivamente melhores resultados.

A Unidade A foi desfeita e substituída pelo ACES Lisboa Norte que agrupa agora outros CS. Da Unidade A original apenas ficou o CS de Benfica, único polo com o qual será possível prosseguir este projecto futuramente.

Estas constantes mudanças introduzidas, transformam-nos por vezes num émulo de Sísifo. Procurarei contudo sublimar a frustração desta condição de eterno retorno com persistência e determinação, acreditando que a pedra possa finalmente, um dia, atingir definitivamente o cume da colina.

Publicações

Artigos publicados no âmbito da dissertação:

1. De Sa J, Paulos A, Mendes H, Becho J, Marques J, Roxo J. The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarem, Portugal. *Journal of neurology*. 2006 Jul;253(7):914-8.
2. De Sa J. [Epidemiology of multiple sclerosis in Portugal and Spain]. *Revista de neurologia*. 2010 Oct 1;51(7):387-92.
3. De Sa J, Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J. Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: methodologic exercise using Portuguese data. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):209-16.

Bibliografia

1. Ebers GC, Daumer M. Natural history of MS. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008 Sep;15(9):881-2.
2. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002 Jul;104(3):182-91.
3. Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005 Jun;12 Suppl 1:63-7.
4. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007 Sep;13(8):1054-64.
5. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1975 Feb;51(2):137-57.
6. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta neurologica Scandinavica*. 1975 Feb;51(2):110-36.
7. Pozzilli C, Romano S, Cannoni S. Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. *Journal of rehabilitation research and development*. 2002 Mar-Apr;39(2):175-85.
8. De Sa J, Paulos A, Mendes H, Becho J, Marques J, Roxo J. The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarem, Portugal. *Journal of neurology*. 2006 Jul;253(7):914-8.
9. Dean G, Grimaldi G, Kelly R, Karhausen L. Multiple sclerosis in southern Europe. I: Prevalence in Sicily in 1975. *Journal of epidemiology and community health*. 1979 Jun;33(2):107-10.

10. Casado V, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC health services research*. 2006;6:143.
11. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta neurologica Scandinavica*. 1979 Sep;60(3):189-92.
12. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794-1848). *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010 Feb;31(1):29-33.
13. Murray T. *Multiple Sclerosis, the history of a disease*. New York: Demos Medical Publishing 2005.
14. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Archives of neurology*. 2004 Oct;61(10):1613-5.
15. Matsumoto Y, Ohmori K, Fujiwara M. Immune regulation by brain cells in the central nervous system: microglia but not astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cells under in vivo-mimicking conditions. *Immunology*. 1992 Jun;76(2):209-16.
16. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual review of immunology*. 2005;23:683-747.
17. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*. 2007 Feb;13(2):139-45.
18. Bornstein MB, Appel SH. Demyelination in cultures of rat cerebellum produced by experimental allergic encephalomyelitic serum. *Transactions of the American Neurological Association*. 1959;84:165-6.

19. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology*. 2006 Nov;180(1-2):17-28.
20. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):555-9.
21. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 2000 Jun;47(6):707-17.
22. Lambracht-Washington D, O'Connor KC, Cameron EM, Jowdry A, Ward ES, Frohman E, et al. Antigen specificity of clonally expanded and receptor edited cerebrospinal fluid B cells from patients with relapsing remitting MS. *Journal of neuroimmunology*. 2007 May;186(1-2):164-76.
23. Lassmann H. *Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1998 Jun;4(3):93-8.
24. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2007 Apr;17(2):210-8.
25. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 1998 Jan 29;338(5):278-85.
26. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *Journal of neuroimmunology*. 1999 Jul 1;98(1):49-56.
27. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Current opinion in neurology*. 1999 Jun;12(3):295-302.

28. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1996 Sep;40(3):469-79.
29. McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *British medical bulletin*. 1977 Jan;33(1):4-9.
30. 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 Apr;46(4):907-11.
31. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003 Jun;9(3):260-74.
32. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69.
33. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):968-72.
34. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):389-97.
35. Polman C, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *Journal of neurology*. 2008 Apr;255(4):480-7.

36. RS A. Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution, and other aetiological factors. *Brain : a journal of neurology*. 1931;53((4)):81-91.
37. Allison RS, Millar JH. Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *The Ulster medical journal*. 1954 Mar;23(Suppl. 2):1-27.
38. Shumacher GA BG, Kibler RF, Kurland LF, Kurtzke J, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, and Willmon T. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122:552-68.
39. Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*. 1976 Jun;26(6 PT 2):20-2.
40. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*. 1983 Mar;13(3):227-31.
41. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988 Feb;38(2):180-5.
42. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet neurology*. 2007 Aug;6(8):677-86.
43. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1988 Dec;38(12):1822-5.
44. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to

predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000 Apr;21(4):702-6.

45. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006 Jul;77(7):830-3. PubMed PMID: 16043456.

46. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2001 Jul;50(1):121-7.

47. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005 Dec;58(6):840-6.

48. 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. *Annals of neurology*. 2011 Feb;69(2):292-302.

49. Dawson DM. Benign multiple sclerosis: some recent ideas. *Current neurology and neuroscience reports*. 2008 Jan;8(1):1-4.

50. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*. 2004 Apr;55(4):458-68.

51. Kingwell E, Leung AL, Roger E, Duquette P, Rieckmann P, Tremlett H. Factors associated with delay to medical recognition in two Canadian multiple sclerosis cohorts. *Journal of the neurological sciences*. 2010 May 15;292(1-2):57-62.

52. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2.

Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology*. 1989 Dec;112 (Pt 6):1419-28.

53. Matthews BJ. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers, GC., Lassman, H., McDonald, I., Matthews, B.J., Wekerle, H., editor. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3 th ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145-90.

54. Paty D, Noseworthy, J.H., Ebers, G.C. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers, G.C., editor. *Multiple Sclerosis. Contemporary Neurology*. 1st ed. Philadelphia: Philadelphia Saunders; 1997. p. 110-34.

55. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46.

56. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain : a journal of neurology*. 1980 Jun;103(2):281-300.

57. Lublin FD. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2005 Feb;23(1):1-15, v.

58. Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1961 Aug;11:686-94.

59. Thompson AJ, Hobart JC. Multiple sclerosis: assessment of disability and disability scales. *Journal of neurology*. 1998 Apr;245(4):189-96.

60. Hobart JC, Lamping DL, Freeman JA, Langdon DW, McLellan DL, Greenwood RJ, et al. Evidence-based measurement: which disability scale for neurologic rehabilitation? *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):639-44.

61. Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. 1961. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):317 and 9 pages following.
62. Kurtzke JF. Origin of DSS: to present the plan. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007 Jan;13(1):120-3.
63. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):1-9.
64. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
65. Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2007 Aug 15;259(1-2):118-22.
66. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain : a journal of neurology*. 1999 Oct;122 (Pt 10):1941-50.
67. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 1995 Feb;13(1):119-46.
68. Benedikz J, Stefansson M, Guomundsson J, Jonasdottir A, Fossdal R, Gulcher J, et al. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002 Jul;104(3):208-10.
69. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):601-6.

70. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):51-9.
71. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000 Nov 16;343(20):1430-8.
72. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL. Disease steps in multiple sclerosis: a longitudinal study comparing disease steps and EDSS to evaluate disease progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999 Oct;5(5):349-54.
73. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999 Aug;5(4):244-50.
74. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain : a journal of neurology*. 1999 May;122 (Pt 5):871-82.
75. Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, Rice GP, Panitch HS, Oldstone MB. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology*. 1984 Oct;34(10):1368-72.
76. Koziol JA, Frutos A, Sipe JC, Romine JS, Beutler E. A comparison of two neurologic scoring instruments for multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 1996 Mar;243(3):209-13.
77. Koziol JA, Lucero A, Sipe JC, Romine JS, Beutler E. Responsiveness of the Scripps neurologic rating scale during a multiple sclerosis clinical trial. *The*

Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1999 Nov;26(4):283-9.

78. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1144-51.

79. Pachner AR, Steiner I. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. *Journal of the neurological sciences*. 2009 Mar 15;278(1-2):66-70.

80. Mausner JS KS. *Epidemiology. An Introductory text*. 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1984.

81. Friedman G. *Primer of Epidemiology*. Primer of Epidemiology. 5 th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1-8.

82. Tanner CM WRG. Neuroepidemiology: fundamental considerations. In: al NLe, editor. *Neuroepidemiology From Principles to Practice*. New York: Oxford University Press; 2004. p. 1-22.

83. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2005 May;16(2):327-49.

84. Rothman KJ GS, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3 rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

85. Meneghini F, Rocca WA, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G, et al. Door-to-door prevalence survey of neurological diseases in a Sicilian population. Background and methods. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neuroepidemiology*. 1991;10(2):70-85.

86. Kurtzke JF. Some contributions of the Department of Veterans Affairs to the epidemiology of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008 Sep;14(8):1007-12.

87. Koch-Henriksen N, Rasmussen S, Stenager E, Madsen M. The Danish Multiple Sclerosis Registry. History, data collection and validity. *Danish medical bulletin*. 2001 May;48(2):91-4.
88. Myhr KM, Grytten N, Aarseth JH, Nyland H. The Norwegian Multiple Sclerosis National Competence Centre and National Multiple Sclerosis registry -- a resource for clinical practice and research. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2006;183:37-40.
89. Bostrom I. Epidemiological studies of multiple sclerosis in Sweden with focus on the county of Varmland. Sweden: Linkoping; 2012.
90. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, Vestergaard P, Leufkens HG, van Staa TP, et al. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012 May;18(5):622-7.
91. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiologic reviews*. 1995;17(2):243-64.
92. Laska E. The use of capture-recapture methods in public health. *Bull of the World Health Organization*. 2002;80(11):845.
93. Brenner H. Use and limitations of the capture-recapture method in disease monitoring with two dependent sources. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1995 Jan;6(1):42-8.
94. Pledger S, Pollock KH, Norris JL. Open capture-recapture models with heterogeneity: I. Cormack-Jolly-Seber model. *Biometrics*. 2003 Dec;59(4):786-94.
95. Pledger S, Pollock KH, Norris JL. Open capture-recapture models with heterogeneity: II. Jolly-Seber model. *Biometrics*. 2010 Sep;66(3):883-90.

96. Wolter K. Some coverage error models for census data. *J Amer Stat Assoc.* 1986 (81).
97. Sekar C DE. On a method of estimating birth and death rates and extent of registration. *J Amer Stat Assoc.* 1949 (44):101-5.
98. Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *Journal of chronic diseases.* 1968 Aug;21(5):287-301.
99. Neugebauer R, Wittes J. Voluntary and involuntary capture-recapture samples--problems in the estimation of hidden and elusive populations. *American journal of public health.* 1994 Jul;84(7):1068-9.
100. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012 Aug;55(8):2142-7.
101. Thornley S, Wright C, Marshall R, Jackson G, Drury PL, Wells S, et al. Can the prevalence of diagnosed diabetes be estimated from linked national health records? The validity of a method applied in New Zealand. *Journal of primary health care.* 2011 Dec;3(4):262-8.
102. Burguera JA, Solis P, Salazar A. [Estimate of the prevalence of Huntington disease in the Valencia region using the capture-recapture method]. *Revista de neurologia.* 1997 Dec;25(148):1845-7.
103. Sanderson M, Benjamin JT, Lane MJ, CoRMan CB, Davis DR. Application of capture-recapture methodology to estimate the prevalence of dementia in South Carolina. *Annals of epidemiology.* 2003 Aug;13(7):518-24.
104. NA VANH, Story A, Grant AD, Antoine D, Crofts JP, Watson JM. Record-linkage and capture-recapture analysis to estimate the incidence and completeness

of reporting of tuberculosis in England 1999-2002. *Epidemiology and infection*. 2008 Dec;136(12):1606-16.

105. Bitar D, Morizot G, Van Cauteren D, Dannaoui E, Lanternier F, Lortholary O, et al. Estimating the burden of mucormycosis infections in France (2005-2007) through a capture-recapture method on laboratory and administrative data. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2012 Oct;60(5):383-7.

106. Staat MA, Rice MA, Donauer S, Payne DC, Bresee JS, Mast TC, et al. Estimating the rotavirus hospitalization disease burden and trends, using capture-recapture methods. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010 Dec;29(12):1083-6.

107. Vermeiren AP, Dukers-Muijrers NH, van Loo IH, Stals F, van Dam DW, Ambergen T, et al. Identification of hidden key hepatitis C populations: an evaluation of screening practices using mixed epidemiological methods. *PloS one*. 2012;7(12):e51194. PubMed PMID: 23236452.

108. Christensen PB, Hay G, Jepsen P, Omland LH, Just SA, Krarup HB, et al. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. *BMC infectious diseases*. 2012;12:178.

109. Durusoy R, Karababa AO. Completeness of hepatitis, brucellosis, syphilis, measles and HIV/AIDS surveillance in Izmir, Turkey. *BMC public health*. 2010;10:71.

110. van Hest R, Grant A, Abubakar I. Quality assessment of capture-recapture studies in resource-limited countries. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2011 Aug;16(8):1019-41.

111. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture estimation. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1995 Sep;6(5):569-70.

112. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI, Caceres F, Carra A, Correale J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009 Feb;16(2):183-7.
113. Forbes RB, Wilson SV, Swingler RJ. The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *Journal of neurology*. 1999 Nov;246(11):1033-40.
114. Sagnes-Raffy C, Gourraud PA, Hannon V, Bourrel R, Laffontan MA, Gaulene MC, et al. [Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimation of case numbers]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2010 Feb;58(1):23-31.
115. Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, Leon A, Lopez-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012 Mar;18(3):372-6.
116. Anderson DW, Melcon MO, Vergara RH. Methods for a prevalence survey of neurological disorders in Junin, Buenos Aires, Argentina. *Neuroepidemiology*. 1995;14(3):110-22.
117. Forbes RB, Swingler RJ. Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology. *American journal of epidemiology*. 1999 Jun 1;149(11):1016-24.
118. de Sa J, Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J. Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: methodologic exercise using Portuguese data. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):209-16.
119. Charcot J. Lectures on the disease of the nervous system. London. The New Sydenham Society. 1877;1:157-222.

120. Davenport C. Multiple sclerosis from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch Neurol Psych.* 1922;8:51-8.
121. Steiner G. Multiple Sclerosis I. The etiological significance of regional and occupational incidence. *J Nerv Ment Dis.* 1938;88:42-66.
122. Ulett G. Geographic distribution of multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst* 1946;9:342-6.
123. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta neurologica Scandinavica.* 1980 Aug;62(2):65-80.
124. Weishenker BR, M. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Gorelik PA, M., editor. *Handbook of Neuroepidemiology.* New York: Marcel Decker; 1994. p. 553-67.
125. Abad P, Perez M, Castro E, Alarcon T, Santibanez R, Diaz F. [Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador]. *Neurologia (Barcelona, Spain).* 2010 Jun;25(5):309-13.
126. Aguirre-Cruz L, Flores-Rivera J, De La Cruz-Aguilera DL, Rangel-Lopez E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity.* 2011 Nov;44(7):571-5.
127. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2008 Dec;15(12):1273-8.
128. Finkelsztejn A, Cristovam Rdo A, Moraes GS, Lopes MG, Silva AV, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2009 Dec;67(4):1071-5.

129. Idris MN, Sokrab TE, Ibrahim EA, Ali HE, Elzibair MA, Abadalatif M, et al. Multiple sclerosis in Sudan: a prospective study of clinical presentation and outcome. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2009 Dec;15(12):1537-8.
130. Lana-Peixoto MA, Frota ER, Campos GB, Monteiro LP. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012 Feb;70(2):102-7.
131. Melcon M, Melcon C, Bartoloni L, Cristiano E, Duran J, Grzesiuk A, et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2013 Feb;19(2):145-52.
132. Naeije G, Yepnjio FN, Bissek AC, Tabah EN, Tatah G, Fonsah JY, et al. Yield of training exchanges between Europe and Sub-Saharan Africa. *Acta neurologica Belgica*. 2013 Mar;113(1):31-4.
133. Onwuekwe I, Ekenze O. Multiple sclerosis in a nigerian alcoholic male: a case report from enugu, South East Nigeria. *Annals of medical and health sciences research*. 2011 Jan;1(1):107-13.
134. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Govoni V, Paolino E, Malagu S, et al. Multiple sclerosis: does epidemiology contribute to providing etiological clues? *Journal of the neurological sciences*. 1993 Apr;115 Suppl:S16-23.
135. Johnson RT. Viruses and chronic neurological diseases. *The Johns Hopkins medical journal*. 1982 Apr;150(4):132-40.
136. Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Annals of neurology*. 1994;36 Suppl:S54-60.
137. Carp RI, Licursi PC, Merz PA, Merz GS. Decreased percentage of polymorphonuclear neutrophils in mouse peripheral blood after inoculation with

material from multiple sclerosis patients. *The Journal of experimental medicine*. 1972 Sep 1;136(3):618-29.

138. Koldovsky U, Koldovsky P, Henle G, Henle W, Ackermann R, Haase G. Multiple sclerosis-associated agent: transmission to animals and some properties of the agent. *Infection and immunity*. 1975 Dec;12(6):1355-66.

139. Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME, Sandberg-Wollheim M, Sheremata WA, Robert-Guroff M, et al. Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature*. 1985 Nov 14-20;318(6042):154-60.

140. Rasmussen HB, Geny C, Deforges L, Perron H, Tourtelotte W, Heltberg A, et al. Expression of endogenous retroviruses in blood mononuclear cells and brain tissue from multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1995 Jun;1(2):82-7.

141. Clerici M, Fusi ML, Caputo D, Guerini FR, Trabattoni D, Salvaggio A, et al. Immune responses to antigens of human endogenous retroviruses in patients with acute or stable multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 1999 Oct 29;99(2):173-82.

142. Goswami KK, Randall RE, Lange LS, Russell WC. Antibodies against the paramyxovirus SV5 in the cerebrospinal fluids of some multiple sclerosis patients. *Nature*. 1987 May 21-27;327(6119):244-7.

143. Friedman JE, Lyons MJ, Cu G, Ablashi DV, Whitman JE, Edgar M, et al. The association of the human herpesvirus-6 and MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999 Oct;5(5):355-62.

144. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpesvirus 6 and *Chlamydia pneumoniae* as etiologic agents in multiple sclerosis - a critical review. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2002 Nov;4(13):1327-33.

145. Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993 Feb;56(2):167-8.
146. Lindberg C, Andersen O, Vahlne A, Dalton M, Runmarker B. Epidemiological investigation of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1991;10(2):62-5.
147. Haahr S, Koch-Henriksen N, Moller-Larsen A, Eriksen LS, Andersen HM. Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1995 Jun;1(2):73-7.
148. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *Journal of epidemiology and community health*. 2004 Dec;58(12):1032-5.
149. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heinzlief O, Rouillet E, et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2307-10.
150. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1999 Jul;46(1):6-14.
151. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. [Multiple sclerosis. Chlamydia hypothesis in debate]. *Der Nervenarzt*. 2001 Oct;72(10):820-3.
152. Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, Rubertone MV, Vogelmann JH, Peck CA, et al. A prospective study of Chlamydia pneumoniae infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1799-803.

153. Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2003 Mar;14(2):141-7.
154. Grimaldi LM, Pincherle A, Martinelli-Boneschi F, Filippi M, Patti F, Reggio A, et al. An MRI study of *Chlamydia pneumoniae* infection in Italian multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003 Oct;9(5):467-71.
155. Brown JS, Jr. Geographic correlation of multiple sclerosis with tick-borne diseases. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1996 Apr;1(5):257-61.
156. Chmielewska-Badora J, Cisak E, Dutkiewicz J. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2000;7(2):141-3.
157. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2085-6.
158. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2007 Feb;61(2):85-9.
159. Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Annals of neurology*. 2008 Aug;64(2):187-99.
160. Lindstedt M. Multiple sclerosis--is research on the wrong track? *Medical hypotheses*. 1991 Jan;34(1):69-72.
161. Hutter CD, Laing P. Multiple sclerosis: sunlight, diet, immunology and aetiology. *Medical hypotheses*. 1996 Feb;46(2):67-74.

162. van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology*. 2001 Aug;20(3):168-74.
163. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003 Aug 9;327(7410):316.
164. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Jan 15;330(7483):120.
165. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2009 May;132(Pt 5):1146-60.
166. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011 Dec 15;311(1-2):23-31.
167. Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *British medical journal*. 1967 Jun 17;2(5554):724-30.
168. Dean G, Kurtzke JF. A critical age for the acquisition of multiple sclerosis. *Transactions of the American Neurological Association*. 1970;95:232-3.
169. Alter M, Kahana E, Loewenson R. Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 1978 Nov;28(11):1089-93.
170. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990 Oct;53(10):906-11.

171. Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S. Multiple sclerosis in Iceland: 1. Evidence of a postwar epidemic. *Neurology*. 1982 Feb;32(2):143-50.
172. Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *Journal of clinical epidemiology*. 2001 Jan;54(1):1-22.
173. Poskanzer DC, Prenney LB, Sheridan JL, Kondy JY. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors, and methodology. *Journal of epidemiology and community health*. 1980 Dec;34(4):229-39.
174. Poskanzer DC, Sheridan JL, Prenney LB, Walker AM. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. II: The search for an exogenous aetiology. *Journal of epidemiology and community health*. 1980 Dec;34(4):240-52.
175. Poser CM. The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. *Annals of neurology*. 1994 Dec;36 Suppl 2:S231-43.
176. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 1995;161:11-22.
177. Logan D. *The Vikings in History*. 2nd ed 2003.
178. Compston A. Risk factors for multiple sclerosis: race or place? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990 Oct;53(10):821-3.
179. Milanov I, Topalov N, Kmetski T. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology*. 1999;18(4):218-22.
180. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*. 1995 Sep 14;377(6545):150-1.
181. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America. 2003 Oct 28;100(22):12877-82.

182. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1773-4.

183. Dyment DA, Sadovnick AD, Willer CJ, Armstrong H, Cader ZM, Wiltshire S, et al. An extended genome scan in 442 Canadian multiple sclerosis-affected sibships: a report from the Canadian Collaborative Study Group. *Human molecular genetics*. 2004 May 15;13(10):1005-15.

184. Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet*. 1973 Dec 1;2(7840):1221-5.

185. Hillert J. Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1994;36 Suppl:S15-7.

186. Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR, Spinicci G, Pischedda MP, Goddi F, et al. Sardinian multiple sclerosis is associated with HLA-DR4: a serologic and molecular analysis. *Neurology*. 1988 Nov;38(11):1749-53.

187. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Human immunology*. 1997 Jun;55(1):59-65.

188. Coraddu F, Reyes-Yanez MP, Parra A, Gray J, Smith SI, Taylor CJ, et al. HLA associations with multiple sclerosis in the Canary Islands. *Journal of neuroimmunology*. 1998 Jul 1;87(1-2):130-5.

189. Fogdell-Hahn A, Ligers A, Gronning M, Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue antigens*. 2000 Feb;55(2):140-8.

190. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet neurology*. 2004 Feb;3(2):104-10.
191. de Sa J MA. Epidemiology of multiple sclerosis in Portugal. *Multiple Sclerosis in Europe An epidemiological update*. Darmstadt / Germany: Leuchtturm-Verlag / LTV Press; 1994.
192. Hader WJ, Yee IM. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*. 2007 Sep 18;69(12):1224-9.
193. Hader WJ. Disability and survival of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2010 Jan;37(1):28-35.
194. Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005 Oct;11(5):516-9.
195. Svenson LW, Woodhead SE, Platt GH. Regional variations in the prevalence rates of multiple sclerosis in the province of Alberta, Canada. *Neuroepidemiology*. 1994;13(1-2):8-13.
196. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, Coulson AH, Lucia MV, Dudley JP. Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans. *American journal of epidemiology*. 1977 Apr;105(4):303-10.
197. Visscher BR, Clark VA, Detels R, Malmgren RM, Valdiviezo NL, Dudley JP. Two populations with multiple sclerosis. Clinical and demographic characteristics. *Journal of neurology*. 1981;225(4):237-49.
198. Visscher BR, Detels R, Coulson AH, Malmgren RM, Dudley JP. Latitude, migration, and the prevalence of multiple sclerosis. *American journal of epidemiology*. 1977 Dec;106(6):470-5.

199. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology*. 2003 Nov 25;61(10):1373-7.
200. Melcon MO, Gold L, Carra A, Caceres F, Correale J, Cristiano E, et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008 Jun;14(5):656-62.
201. Callegaro D, de Lolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendonca RA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):11-4.
202. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001 Oct;104(4):208-13.
203. Comini-Frota ER, Brum DG, Kaimen-Maciel DR, Fragoso YD, Barreira AA, Donadi EA. Frequency of reported European ancestry among multiple sclerosis patients from four cities in the southern and southeastern regions of Brazil. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013 Mar 24.
204. Gonzalez O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995 Nov;59(5):528-30.
205. Alvarez G, Castillo JL, Ruiz F, Cardenas M, Faure E, Lavados J. Multiple sclerosis in Chile. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992 Jan;85(1):1-4.
206. Diaz V, Barahona J, Antinao J, Quezada R, Delgado I, Silva C, et al. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2012 Jan;125(1):71-5.
207. Kurland LT. 25 years of neuroepidemiology in the Americas. *Neurologia, neurocirugia, psiquiatria*. 1977;18(2-3 Suppl):129-44.

208. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2011 Sep;17(9):1055-9.
209. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001 Apr;22(2):117-39.
210. Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea). 2011 Sep;7(3):115-27.
211. Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK, Ladiwala U, Behari M, Friede R, et al. Comparison between multiple sclerosis in India and the United States: a case-control study. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):385-7.
212. Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK, Riise T, Ladiwala U, Behari M, et al. Multiple sclerosis in India: a case-control study of environmental exposures. *Acta neurologica Scandinavica*. 1997 Feb;95(2):90-5.
213. Dean G, Wadia NH. Multiple sclerosis in the Parsis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995 Feb;58(2):254.
214. Cheng Q, Cheng XJ, Jiang GX. Multiple sclerosis in China--history and future. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2009 Jun;15(6):655-60.
215. Cheng XJ, Cheng Q, Xu LZ, Zhao HQ, Zhao Z, Wang W, et al. Evaluation of multiple sclerosis diagnostic criteria in Suzhou, China--risk of under-diagnosis in a low prevalence area. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010 Jan;121(1):24-9.
216. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet neurology*. 2003 Feb;2(2):117-27.

217. Houzen H, Niino M, Hata D, Nakano F, Kikuchi S, Fukazawa T, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2008 Aug;14(7):887-92.
218. Kuroiwa Y. [Present status of clinical neurology in Japan. (1) Epidemiological and clinical studies on multiple sclerosis in Japan and Asia]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 1976 Dec;16(12):837-40.
219. Kuroiwa Y, Hung TP, Landsborough D, Park CS, Singhal BS. Multiple sclerosis in Asia. *Neurology*. 1977 Feb;27(2):188-92.
220. Al Zemmouri K, Yahoui M, El Aloui M, Chkili T, Medjel A. [Multiple sclerosis in Morocco]. *al-Maghrib al-tibbi Maroc medical*. 1980 Dec;2(4):419-26.
221. Foster RM, Harries JR. Multiple sclerosis in the African. *British medical journal*. 1970 Sep 12;3(5723):628.
222. Kioy PG. Emerging picture of multiple sclerosis in Kenya. *East African medical journal*. 2001 Feb;78(2):93-6.
223. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *Journal of the neurological sciences*. 1971 Apr;12(4):417-42.
224. Adam AM. Multiple sclerosis: epidemic in Kenya. *East African medical journal*. 1989 Aug;66(8):503-6.
225. Hamida MB. [Multiple sclerosis in Tunisia. Clinical study of 100 cases]. *Revue neurologique*. 1977 Feb;133(2):109-17.
226. Bhigjee AI, Moodley K, Ramkisson K. Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South Africa: an epidemiological and clinical study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2007 Nov;13(9):1095-9.

227. Dean G, Bhigjee AI, Bill PL, Fritz V, Chikanza IC, Thomas JE, et al. Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994 Sep;57(9):1064-9.
228. Modi G, Mochan A, du Toit M, Stander I. Multiple sclerosis in South Africa. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2008 May;98(5):391-3.
229. McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *The Medical journal of Australia*. 1994 Feb 7;160(3):117-22.
230. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *Journal of the neurological sciences*. 2003 Sep 15;213(1-2):1-6.
231. Skegg DC, Corwin PA, Craven RS, Malloch JA, Pollock M. Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1987 Feb;50(2):134-9.
232. Gallagher L, Lea R. The epidemiology of multiple sclerosis in New Zealand. *The New Zealand medical journal*. 2005 Apr 1;118(1212):U1396.
233. Taylor BV, Pearson JF, Clarke G, Mason DF, Abernethy DA, Willoughby E, et al. MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010 Dec;16(12):1422-31.
234. Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikstrom J, Palo J, Hakama M. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001 Mar;103(3):153-8.
235. McDonnell GV, Hawkins SA. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999 Mar;66(3):411.

236. Poskanzer DC, Walker AM, Yonkondy J, Sheridan JL. Studies in the epidemiology of multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. *Neurology*. 1976 Jun;26(6 PT 2):14-7.
237. Visser EM, Wilde K, Wilson JF, Yong KK, Counsell CE. A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012 Jul;83(7):719-24.
238. McGuigan C, McCarthy A, Quigley C, Bannan L, Hawkins SA, Hutchinson M. Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004 Apr;75(4):572-6.
239. Dahl OP, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Midgard R. Multiple sclerosis in Nord-Trondelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2004 Jun;109(6):378-84.
240. Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2012 (195):36-42.
241. Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011 Oct;124(4):250-7.
242. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999 Aug;5(4):293-6.
243. Landtblom AM, Riise T, Kurtzke JF. Further considerations on the distribution of multiple sclerosis in Sweden. *Acta neurologica Scandinavica*. 2005 Apr;111(4):238-46.
244. Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J, Andersen O. Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gothenburg region of Sweden. *Acta neurologica Scandinavica*. 1990 Sep;82(3):161-8.

245. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):147-51.
246. Lauer K, Firnhaber W. Epidemiological investigations into multiple sclerosis in Southern Hesse. V. Course and prognosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1987 Jul;76(1):12-7.
247. Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*. 1989;8(4):207-13.
248. Wender M, Pruchnik-Grabowska D, Hertmanowska H, Kowal P, Zielinska M, Namysl I, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in western Poland--a comparison between prevalence rates in 1965 and 1981. *Acta neurologica Scandinavica*. 1985 Aug;72(2):210-7.
249. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012 May;18(5):662-8.
250. Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Jardanhazy T, Vecsei L. The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta neurologica Scandinavica*. 1998 May;97(5):315-9.
251. Ajdacic-Gross V, Schmid M, Tschopp A, Gutzwiller F. [Recording of multiple sclerosis in Swiss cause of death statistics. A 10-year mortality follow-up of the Bern prevalence study]. *Sozial- und Praventivmedizin*. 1999;44(1):30-5.
252. Beer S, Kesselring J. High prevalence of multiple sclerosis in Switzerland. *Neuroepidemiology*. 1994;13(1-2):14-8.
253. Boiko A, Deomina T, Favorova O, Gusev E, Sudomoina M, Turetskaya R. Epidemiology of multiple sclerosis in Russia and other countries of the former

Soviet Union: investigations of environmental and genetic factors. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 1995;161:71-6.

254. Malkova NA, Shperling LP, Riabukhina OV, Merkulova EA. [Multiple sclerosis in Eastern Siberia: a 20-year prospective study in Novosibirsk city]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiat*. 2006;Spec No 3:11-6.

255. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *Journal of neurovirology*. 2000 May;6 Suppl 2:S134-40.

256. Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta neurologica Scandinavica*. 1989 Jul;80(1):46-50.

257. Confavreux C, Darchy P, Alperovitch A, Aimard G, Devic M. [South-Eastern France, a high risk area for multiple sclerosis?]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 1987 Apr 11;16(13):622-3.

258. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France]. *Revue neurologique*. 2009 Aug-Sep;165(8-9):671-5.

259. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain : a journal of neurology*. 2010 Jul;133(Pt 7):1889-99.

260. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007 Jul;78(7):707-9.

261. Morganti G, Naccarato S, Elian M, Ferrari P, Kelly R, Karhausen L, et al. Multiple sclerosis in the Republic of San Marino. *Journal of epidemiology and community health*. 1984 Mar;38(1):23-8.
262. Rosati G, Granieri E, Carreras M, Pinna L, Paolino E, Tola R, et al. Multiple sclerosis in northern Italy. Prevalence in the province of Ferrara in 1978. *Italian journal of neurological sciences*. 1981 Jan;2(1):17-23.
263. Rosati G, Granieri E, Carreras M, Tola R. Multiple sclerosis in southern Europe. A prevalence study in the sociosanitary district of Copparo, northern Italy. *Acta neurologica Scandinavica*. 1980 Oct;62(4):244-9.
264. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001 Jan;103(1):20-6.
265. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Rosati G. Multiple sclerosis prevalence among Sardinians: further evidence against the latitude gradient theory. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001 Apr;22(2):163-5.
266. Sotgiu S, Pugliatti M, Solinas G, Castiglia P, Sanna A, Rosati G. Immunogenetic heterogeneity of multiple sclerosis in Sardinia. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001 Apr;22(2):167-70.
267. Vassallo L, Elian M, Dean G. Multiple sclerosis in southern Europe. II: Prevalence in Malta in 1978. *Journal of epidemiology and community health*. 1979 Jun;33(2):111-3.
268. Dean G, Elian M, de Bono AG, Ascik RP, Vella N, Mifsud V, et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002 Sep;73(3):256-60.

269. Milonas I, Tsounis S, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta neurologica Scandinavica*. 1990 Jan;81(1):43-7.
270. Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *European neurology*. 2003;49(1):8-12.
271. Materljan E, Sepcic J. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002 Jul;104(3):192-8.
272. Perkovic O, Jurjevic A, Antoncic I, Dunatov S, Bralic M, Ristic S. The town of Cabar, Croatia, familiar pseudocluster for multiple sclerosis--descriptive epidemiological study. *Collegium antropologicum*. 2010 Apr;34 Suppl 2:141-4.
273. Peterlin B, Ristic S, Sepcic J, Vracko BK, Rako A, Lovrecic L, et al. Region with persistent high frequency of multiple sclerosis in Croatia and Slovenia. *Journal of the neurological sciences*. 2006 Sep 25;247(2):169-72.
274. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
275. Boru UT, Tasdemir M, Guler N, Ayik ED, Kumas A, Yildirim S, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):231-5.
276. Firnhaber W LK. Multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update. Darmstadt - Germany: Leuchtturm-Verlag/LTV Press; 1994.
277. Oliveras de la Riva C AJ, Mercadé J. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra region. *An Med Cir (Barcelona)*. 1968;54:13-5.
278. Sosa M BP, Rosas, Navarro MC. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. *Arch de Neurobiol*. 1983;46:161-6.

279. Miro J, Rebollo M, Combarros O, Polo JM, Leno C, Berciano J. [Multiple sclerosis in Cantabria. Retrospective study of 30 cases]. *Revista clinica espanola*. 1984 Nov 15-30;175(3-4):153-6.
280. Fernández O IG, Campos VM, Pastor M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga (España). Un estudio de prevalencia. *Neurologia (Barna)*. 1986;1:3-5.
281. Barduzal Angles S, Oliveros Juste A, Manubens Bertran JM, Morales Asin F. [Multiple sclerosis: a retrospective epidemiologic study in Aragon (1975-1985)]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 1987 May-Jun;2(3):97-100.
282. Ruiz JJ OA, López JT, Cacho J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca e Zamora) *Neurologia (Barna)*. 1988;3((Suppl)):57.
283. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R, Insa R, Casquero P, Molto JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta neurologica Scandinavica*. 1990 Jun;81(6):479-83.
284. Fernandez O, Luque G, San Roman C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):425-9.
285. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995 May;58(5):577-81.
286. Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta neurologica Scandinavica*. 1997 Dec;96(6):375-9.
287. Sempere AP, Claveria LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*. 1995 Jan;45(1):202.

288. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *Journal of neurology*. 1997 Mar;244(3):182-5.
289. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*. 1998;17(5):258-64.
290. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta neurologica Scandinavica*. 1998 Oct;98(4):238-42.
291. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *Journal of neurology*. 1999 Mar;246(3):170-4.
292. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007 Mar;13(2):262-4.
293. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology*. 1989 Feb;39(2 Pt 1):265-7.
294. Aladro Y, Alemany MJ, Perez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):70-5.
295. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2001 May;20(2):129-33.
296. Poser CM, Brinar VV. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):150-5.

297. Callén A TA, Martínez Yélamos G, Martín Ozaeta, Hernández Regadera, Arbizu T. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante diez años consecutivos. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 1999;14(10):79.
298. Mallada-Frechin J, Matias-Guiu Guia J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. [Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986-1997)]. *Revista de neurologia*. 2000 Jun 16-30;30(12):1128-31.
299. Mallada-Frechin J, Matias-Guiu Guia J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. [The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi Health district]. *Revista de neurologia*. 2000 Jun 16-30;30(12):1131-4.
300. Beltrán I, Ferrer L, Ribera C, Molto JM, Martín R, Mallada J, et al. [A case-control study of multiple sclerosis in Alcoi]. *Revista de neurologia*. 1997 Sep;25(145):1399-401.
301. Uria DF. HLA y esclerosis múltiple. Estudios en la población española. *Revista de neurologia*. 2000;11:1066-70.
302. Magalhães A cbBH. Epidemiological features of multiple sclerosis in Portugal. International Multiple Sclerosis Conference., Hamburg 1985. *Journal of neurology*. 1987;234:195-206.
303. Ahmad OB B-PC, López AD, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. In: series Gdp, editor.: WHO; 2001.
304. MF S. Pré-História de Portugal. 3ª ed 1972.
305. J A. O Domínio Romano em Portugal. 2ª ed. Lisboa: Lyon de Castro; 1988.
306. A A. O meu coração é árabe. 1 ed. Lisboa 1998.
307. MA B. Santarém Medieval. 1ª ed. Lisboa: UNL; 1980.

308. JL A. Carta de equipamentos sociais do município de Santarém. Santarém: Câmara Municipal de Santarém; 2010.
309. Fernandez O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. [Epidemiology of multiple sclerosis in the province of Malaga (Spain). A prevalence study]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 1986 Jan-Feb;1(1):3-5.
310. Malatesta G GA, Macor S, Giampietro A, Fulgente T, Gambi D. Diffusion of multiple sclerosis in two Italian provinces:Chieti - Pescara. *Italian journal of neurological sciences*. 1991;12((Sppl 5)):83.
311. Sironi L, Mamoli A, D'Alessandro G, Camerlingo M, Bottacchi E. Frequency of multiple sclerosis in Valle d'Aosta, 1971-1985. *Neuroepidemiology*. 1991;10(2):66-9.
312. Savettieri G, Daricello B, Giordano D, Karhausen L, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in Sicily. I: Monreale city. *Journal of epidemiology and community health*. 1981 Jun;35(2):114-7.
313. Savettieri G, Elian M, Giordano D, Grimaldi G, Ventura A, Dean G. A further study on the prevalence of multiple sclerosis in Sicily: Caltanissetta city. *Acta neurologica Scandinavica*. 1986 Jan;73(1):71-5.
314. Rosati G, Aiello I, Granieri E, Pirastru MI, Becciu S, Demontis G, et al. Incidence of multiple sclerosis in Macomer, Sardinia, 1912-1981: onset of the disease after 1950. *Neurology*. 1986 Jan;36(1):14-9.
315. European-Comission. Revision of the European Standard Population — Report of Eurostat's task force In: Comission E, editor. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2013.
316. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies

on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology*. 2003 Jan-Feb;22(1):65-74.

317. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, Koch-Henriksen H. Survival and mortality rates among Danes with MS. *International MS journal / MS Forum*. 2006 May;13(2):66-71.

318. Cendrowski W. [Multiple sclerosis mortality in Poland]. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 1986 Sep-Oct;20(5):444-7. PubMed PMID: 3587514. Epub 1986/09/01. Smiertelnosc na stwardnienie rozsiane w Polsce. pol.

319. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992 May;42(5):991-4.

320. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008 Feb;15(2):123-7.

321. Awad A, Stuve O. Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs & aging*. 2010 Apr 1;27(4):283-94.

322. Finlayson M, Van Denend T, Hudson E. Aging with multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2004 Oct;36(5):245-51, 59.

323. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S7-13.

324. Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P, English DR. Multiple sclerosis in Australia: socioeconomic factors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996 Sep;61(3):311-3.

325. Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, et al. The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disability and rehabilitation*. 2000 Apr 15;22(6):288-93.
326. Green G, Todd J, Pevalin D. Biographical disruption associated with multiple sclerosis: using propensity scoring to assess the impact. *Social science & medicine* (1982). 2007 Aug;65(3):524-35.
327. Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the U.S.A. in relation to sociogeographic features: a factor-analytic study. *Journal of clinical epidemiology*. 1994 Jan;47(1):43-8.
328. Kornblith AB, La Rocca NG, Baum HM. Employment in individuals with multiple sclerosis. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 1986;9(2):155-65.
329. O'Connor RJ, Cano SJ, Ramio i Torrenta L, Thompson AJ, Playford ED. Factors influencing work retention for people with multiple sclerosis: cross-sectional studies using qualitative and quantitative methods. *Journal of neurology*. 2005 Aug;252(8):892-6.
330. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2005 Oct;11(5):602-9.
331. Pompeii LA, Moon SD, McCrory DC. Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: a review of the literature. *Journal of occupational rehabilitation*. 2005 Mar;15(1):69-84.
332. Aranda E M-LJ, Petri ME, Culleré JG, Castro P, Villanueva Eusa JA. Epidemiología y aspectos clinicoevolutivos de la esclerosis múltiple en Navarra. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 1991;6(5):160-9.

333. Miró J RM, Combarros O, Polo JM, Leno C, Berciano J. Esclerosis múltiple en Cantabria. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Revista clinica espanola*. 1984;175:153-6.
334. Moris G, Berciano J, Miro J. A clinical longitudinal study of multiple sclerosis in Cantabria, Spain. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2003 Dec;18(10):723-30.
335. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownscheidle CM, Baier M, Rea DF, Apatoff BR, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003 Jun;9(3):293-8.
336. Barduzal S OA, Manubens JM, Morales F. Esclerosis múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-1985). *Neurologia (Barna)*. 1987;2:97-100.
337. Koch-Henriksen N. Multiple sclerosis in Malta in 1999. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002 Sep;73(3):239-40. PubMed PMID: 12185149.
338. Elhami SR, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhar H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Tehran, Iran: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2011;36(3):141-7.
339. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009 Apr;80(4):386-91.
340. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012 Sep;18(9):1244-50.

341. Sanchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jimenez I, Jimenez M, Leon F, et al. [Prevalence of multiple sclerosis in Colombia]. *Revista de neurologia*. 2000 Dec 16-31;31(12):1101-3.
342. Baptista L. Território e cultura saloia: a construção de (uma) identidade local. *Rev Obs Act Cultural, OBS*. 1999;6:11-6.
343. França J. Lisboa História Física e Moral. 2ª ed. Lisboa2009. 869 p.
344. Hook EB, Regal RR. Validity of methods for model selection, weighting for model uncertainty, and small sample adjustment in capture-recapture estimation. *American journal of epidemiology*. 1997 Jun 15;145(12):1138-44.
345. Hook EB, Regal RR. Internal validity analysis: a method for adjusting capture-recapture estimates of prevalence. *American journal of epidemiology*. 1995 Nov 1;142(9 Suppl):S48-52.
346. Seber G. The effects of trap response on tag capture estimates. *Biometrics*. 1970;26:13-22.
347. Chapman D. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. *Univ Calif Public Stat*. 1951;1:131-5.
348. Hook ER, RR. Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources. *American journal of epidemiology*. 2000 (152):771-9.
349. Ferrer Evangelista D, Ballester Diez F, Perez-Hoyos S, Igual Adell R, Fluixa Carrascosa C, Fullana Monllor J. [Incidence of pulmonary tuberculosis: application of the capture-recapture method]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 1997 May-Jun;11(3):115-21.

350. Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2002 Apr;50(2):219-32.
351. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655-61.
352. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012 Jan;83(1):61-6.
353. Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009 Nov;15(11):1263-70.
354. Goldacre MJ, Duncan M, Griffith M, Turner MR. Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979-2006. *Journal of neurology*. 2010 May;257(5):706-15.
355. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008 Nov;14(9):1191-8.
356. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):138-44.
357. de Sa J. [Epidemiology of multiple sclerosis in Portugal and Spain]. *Revista de neurologia*. 2010 Oct 1;51(7):387-92.
358. Fernández O, Fernández, V, Guerrero, M. *Esclerosis Múltiple*. 3 ed. Málaga: Momento Medico; 2011.

ANEXO 1

Recolha de dados Médicos de Família concelho de Santarém

Extensão: _____

Freguesia: _____

Nome do
Médico: _____

Data da entrega: __/__/____
recolha: __/__/____

Data da

Após ter revisto o seu ficheiro, assinale por favor os nomes, sexo, datas de nascimento e moradas de todos os doentes da sua lista portadores de esclerose múltipla

Nome	Sexo	Data de nascimento	Morada
		--/--/----	
		--/--/----	
		--/--/----	
		--/--/----	
		--/--/----	
		--/--/----	

Conhece algum doente com este diagnóstico, mesmo não fazendo parte da sua lista de utentes?

Se conhece assinale por favor dados que permitam um contacto

Nome	Sexo	Morada	Médico Assistente

Assinale o nome, sexo, morada ou outra forma de contacto dos doentes que conhece com uma história de episódios neurológicos ao longo tempo, com duração superior a 24 horas e com recuperação total ou parcial incluindo sintomas como: parestesias, alterações da força muscular, alterações da visão, desequilíbrios, alterações da coordenação motora, perturbação dos esfíncteres

Nome	Sexo	Morada ou outro contacto

Assinale o nome, sexo, morada ou outra forma de contacto dos doentes que conhece com uma história de neurológica progressiva, com ou sem incapacidade, deambulando com apoio unilateral ou bilateral, ou necessitando de cadeira de rodas.

Nome	Sexo	Morada ou outro contacto

ANEXO 2

Recolha de dados Santarém

Caderno de Notação

Nome: _____ Iniciais: __ __ __

Sexo: M__ ; F __

Data de Nascimento: __ / __ / ____

Raça/ Etnia: Branca: __ Negra: __ Asiática: __

Outra: _____

Extensão: _____

Nome do

Médico: _____

Estado Civil: Casado: __ Solteiro: __ União de Facto: __ Viúvo: __

Divorciado: __ Separado: __

Escolaridade: Não frequentou a escola: __ Não concluiu a instrução primária: __

Instrução primária completa: __ Ensino secundário: __ Ensino Universitário: __

Profissão: _____

Actividade Profissional: Activo:___ Reformado:___ (data de reforma: __/__/____)

Baixa prolongada (> 3 meses):___

Naturalidade:_____

Residência

(freguesia):_____

Residência (s) anterior(es) (freguesia) e datas de
mudança_____

Dados Clínicos

Data de Avaliação: __ / __ / ____

Local de

Avaliação:_____

Data de diagnóstico da esclerose múltipla: __ / __ / ____

Data de primeiros sintomas (1º surto): __ / __ / ____

Sintomas inaugurais:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Forma evolutiva da doença: _____

EDSS: __ __

ANEXO 3

Recolha de dados Unidade A

Caderno de Notação

Nome: _____ Iniciais: ___ ___ ___

Sexo: M ___ ; F ___

Data de Nascimento: ___ / ___ / _____

Raça/ Etnia: Branca: ___ Negra: ___ Asiática: ___

Outra: _____

Centro de

Saúde: _____

Extensão: _____

Médico de família atribuído: S ___ N ___

Nome do

Médico: _____

Estado Civil: Casado: ___ Solteiro: ___ União de Facto: ___ Viúvo: ___

Divorciado: ___ Separado: ___

Escolaridade: Não frequentou a escola:___ Não concluiu a instrução primária:___

Instrução primária completa:___ Ensino secundário:___ Ensino Universitário:___

Profissão:_____

Actividade Profissional: Activo:___ Reformado:___ (data de reforma: __/__/____)

Baixa prolongada (> 3 meses):___

Naturalidade:_____

Residência

(freguesia):_____

Residência (s) anterior(es) (freguesia) e datas de
mudança_____

Dados Clínicos

Doente Observado: S___ N___

Dados colhidos através do Neurologista assistente: S __ N __

Local de Acompanhamento: _____

Data de diagnóstico da esclerose múltipla: __ / __ / ____

Critérios Clínicos (Poser): S__ N__ Critérios RM (McDonald): S __ N __

Data de primeiros sintomas (1º surto): __ / __ / ____

Sintomas inaugurais:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Forma evolutiva da doença: _____

EDSS: __ __

ANEXO 4

1	Membros de corpos legislativos, quadros dirigentes da função pública, e quadros dirigentes de empresas
2	Profissões intelectuais e científicas
3	Profissões técnicas intermédias
4	Empregados administrativos
5	Pessoal dos serviços de protecção e segurança, dos serviços pessoais e domésticos e profissões similares
6	Trabalhadores da agricultura e pesca
7	Trabalhadores da produção industrial e artesãos
8	Operadores de instalações industriais e máquinas fixas, condutores e montadores
9	Trabalhadores não qualificados da agricultura, indústria, comércio e serviços
0	Forças Armadas

Tabela 29 - Classificação Internacional de Profissões – CIP-88