UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TATIANA FUSCO

Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, em pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea

Ribeirão Preto
2019

Tatiana Fusco

Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, em pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Jr.

Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira *(in memorian)*

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de pós Graduação em Neurologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências

Área de concentração: Neurologia

Opção: Neurociências

Ribeirão preto

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Fusco, Tatiana

Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, em pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea. Ribeirão Preto, 2019.

131 p.: il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Marques-Jr, Wilson

1. Esclerose Múltipla, 2. TCTH, 3. EDSS, 4. Capacidade Funcional

FICHA DE APROVAÇÃO

Fusco, Tatiana

Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, em pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

*À minha família, em especial aos meus pais, **Valdelice e Leonel**, meus exemplos de vida! Dedico a vocês mais esta conquista!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela dádiva da vida e por sempre me mostrar que tudo é possível.

Aos meus pais, Valdelice e Leonel, meu infinito agradecimento. Sempre lembrarei de todos os sonhos que vocês renunciaram para que eu pudesse realizar os meus... Obrigada por me ensinarem sobre o amor incondicional! Vocês são os melhores!

Às minhas amadas irmãs, Roberta e Bruna, sem vocês a vida não seria tão leve e colorida! Não há melhor sensação no mundo poder acordar com a certeza que existem duas pessoas que sempre estarão ao meu lado, sonharão meus sonhos, sorrirão meus sorrisos e enxugarão minhas lágrimas. Vocês são meu porto seguro! E à pequena, e não menos amada, Maria Eduarda, que me ensina a cada encontro que a beleza da vida está na simplicidade, no afeto desmedido, na fala sincera e, se for preciso, nas lágrimas sentidas.

Aos meus avós, por ajudarem na formação do meu caráter! Especialmente às avós (*in memorian*), hoje duas anjinhas, Therezinha e Claudina, que mesmo com os corações repletos de saudade, vibraram em todas as minhas conquistas! Comemorem comigo de onde estiverem! Amo vocês!

Aos meus tios, por todo o incentivo e apoio. Obrigada por toda força!

Ao meu namorado, Ronan, por somar tanto em minha vida! Sempre me fazendo acreditar que posso ir além. Obrigada pela amizade, paciência, compreensão, apoio, companheirismo.

Aos amigos de longa data e aos novos amigos por quererem meu bem e valorizarem tanto quanto eu a nossa relação! Obrigada pela amizade!

À família que a vida acadêmica me proporcionou, pelos momentos divididos, especialmente à Vânia Miguel Tognon, Valéria Toniolli, Sirlene Chaves Batista, Iara Senem, Antônio Renato Meirelles e Silva, pessoas que tenho como amigos e que tornaram meu trabalho mais leve! Além do meu muito obrigada, fica minha admiração por cada um de vocês, como pessoas e como profissionais!

À Dra. Vanessa Daccach Marques, pelo respeito, pelo profissionalismo, por tantos ensinamentos, mas se eu pudesse defini-la em uma frase, seria: “Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana” – *Carl Gustav Jung*. Registro aqui minha admiração por você.

À Dra. Carolina Lavigne, Dra. Camila Aquino e Dr. André Cleriston, as quartas-feiras jamais seriam as mesmas sem vocês! Obrigada por tudo!

À Dra. Maria Carolina de Oliveira, agradeço toda a atenção, ensinamentos e paciência. Obrigada por dispor do seu tempo a me ajudar!

Em especial, ao **Prof. Dr. Wilson Marques Jr**., agradeço pela paciência, generosidade, profissionalismo, por sempre estar pronto a auxiliar e orientar para que pudéssemos fazer o melhor. Obrigada por transmitir calma nos momentos mais difíceis.

Gostaria de agradecer ao **Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira *(in memorian)*** por abrir as portas no meio acadêmico. Agradeço os ensinamentos.

Ninguém vence sozinho!

Obrigada a todos!

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

Fernando Pessoa

RESUMO

TATIANA FUSCO. **Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, em pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea**. 2019. 131fls. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central, de forma predominante, a substância branca, resultando em inflamação e desmielinização. Alguns estudos demonstraram que o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é capaz de suprimir a atividade inflamatória em pacientes com doenças autoimunes (DAI). A incapacidade funcional causada pela EM é um dos fatores mais relevantes que impactam negativamente a vida do paciente. **Objetivos:** Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, dos pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea; Avaliar a evolução da capacidade funcional dos pacientes tratados com TCTH por meio da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) nos períodos pré-TMO e *follow-up* (após 6 meses, e a cada 1 ano). Verificar a presença de gadolínio pré e pós -transplante. **Métodos:** trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo onde foram coletados dados de 82 pacientes com EM submetidos ao TCTH com idade média de 38 anos e acompanhados durante o tempo médio de 11,3 anos. Utilizamos dados do EDSS pré, 6 meses e anual pós -transplante, se realce ao gadolínio, presença de surto e progressão da doença, e do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) pré e pós-transplante. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a forma clínica apresentada no transplante: remitente-recorrente (RR), secundariamente progressiva (SP) e primariamente progressiva (PP). **Resultados:** Dos pacientes transplantados, 67% SP, 27%RR e 6%PP. Esses pacientes revelaram EDSS médio igual ou menor que 6,0 pontos. A progressão da doença se deu em 40% (2)PP, 33,33%(7) RR e 44,44%(24) SP no período maior ou igual a 6 meses. Na relação EDSS x tempo, os pacientes RR com realce ao gadolínio sustentaram melhor a resposta ao transplante, já que conseguiram sustentar o escore do EDSS inalterado por mais tempo que as demais formas clínicas. Os pacientes SP apresentam pouca variação do EDSS ao longo do tempo no período pós-transplante. O impacto da incapacidade da marcha foi maior nos pacientes PP, todos apresentavam alguma restrição ao deambular. **Conclusão:** Os pacientes RR com realce ao gadolínio submetidos ao TCTH sustentam a resposta ao procedimento por mais tempo e com melhor evolução neurológica. Os pacientes SP apresentam pouca variação na pontuação do EDSS no pós-transplante. Outros instrumentos poderiam ser utilizados em associação com o EDSS para identificar discretas alterações na incapacidade funcional dos pacientes com EM submetidos ao TCTH.

Palavras chave: Esclerose Múltipla, transplante de células tronco hematopoiéticas, capacidade funcional, EDSS

ABSTRACT

TATIANA FUSCO. **Critical analysis of the functional capacity, through the DSS, in patients with multiple sclerosis submitted to bone marrow transplant.** 2019. 131fls. Thesis (Ph.D)) – School pf Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: The multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that affects the central nervous system, damaging mainly the white substance, resulting in inflammation and demyelination. Some researches showed that the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is capable of suppressing the inflammatory activity in patients who have autoimmune disease. The functional inability caused by MS is one of the most relevant reasons that adversely affects the life of the patient. **Aims:** critical analysis of disability status score, through the DSS, in patients who have multiple sclerosis submitted to bone marrow transplant. Evaluate the evolution of the functional capacity of the patients who were under HSCT treatment through DSS during the pre-bone marrow transplantation (BMT) and follow-up term (after 6 months, and every year). Verify the presence of gadolinium pre and post-transplant. **Methods:** it is a retrospective longitudinal study which was collected some data from 82 patients with MS submitted to HSCT which average age is 38 years old and have been watched for about 11,3 years. We used DSS data, pre, 6 months and annual and post-transplant, if there is enhancement to gadolinium, outbreak presence and the disease progress, the six-minute walk test pre and post-transplant. The patients were split in three groups, according to their clinical form shown in the transplant: sender-applicant, secondarily progressive and primarily progressive. **Findings:** When it comes to the transplanted patients, 67% secondary progressive, 27% relapsing-remitting and 6% primary progressive. These patients showed DSS equal or lower than 6.0 points. The disease progress occurred in 40% (2) primary progressive, 33,33%(7) relapsing-remitting e 44,44% (24) secondary progressive during the period of 6 months or more. When it comes to DSS x Time, the sender-applicant patients with enhancement to gadolinium had a better outcome to the transplant, since they could maintain the DSS score unchanged for a longer period of time compared to other clinical forms. The patients secondarily progressive show little DSS variation as the time goes by during the post-transplant term. The inability walk impact was higher in primarily progressive patients, all of them had some wander restriction. **Conclusion:** The relapsing-remitting patients with enhancement to gadolinium submitted to HSCT have a longer response to the procedure and more neurological evolution. The secondary progressive patients show little variation when it comes to DSS score in a post-transplant scenario. Other instruments could have been used with DSS in order to identify discrete changes in functional disability in patients with MS submitted to HSCT.

Keywords: Multiple Sclerosis, hematopoietic stem cell transplantation, functional capacity, DSS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sinais e sintomas da EM de acordo com a região do SNC que apresenta lesões desmielinizantes. Adaptado de Compston e Coles (2008).....31

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de McDonald para EM revisados 2010.....33

Tabela 3 - Modalidades de transplante de células tronco segundo a abordagem do transplante, doador e fonte de células 36

Tabela 4 - Caracterização dos pacientes submetidos ao TMO segundo a idade no TMO, aos primeiros sintomas e tempo de doença. 50

Tabela 5 - Características das médias e desvio padrão das médias das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o sexo na população com EM submetida ao TMO entre os anos de 2005 a 2016. ..51

Tabela 6 - Percentual de mulheres e homens com EM de acordo com a forma clínica. 52

Tabela 7 - Características das médias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMRR.....53

Tabela 8 - Características dasmédias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMSP. 53

Tabela 9 - Características das médias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMPP. 54

Tabela 10 - Progressão Pré TMO de acordo com as formas clínicas de EM 54

Tabela 11 - Progressão 6 meses pós TMO de acordo com suas formas clínicas. ...55

Tabela 12 - Progressão no período maior que 6 meses pós TCTH de acordo com as formas clínicas de EM. 55

Tabela 13 - Pacientes que apresentaram ou não surto no ano pré TCTH de acordo com suas formas clínicas 56

Tabela 14 - Pacientes que apresentaram ou não surto no período pós TCTH de acordo com suas formas clínicas 56

Tabela 15 - Tabela da evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes no período pré, 6 meses pós e anual até 13 ano pós TCTH...57

Tabela 16 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMPP.....58

Tabela 17 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR 59

Tabela 18 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP.....60

Tabela 19 - Comparação das formas clínicas e a presença de realce ao gadolínio na RNM pré TCTH. 61

Tabela 20 - Comparação das formas clínicas e a presença de realce ao gadolínio na RNM pós TCTH.....61

Tabela 21 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMSP que apresentaram ou não realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 13 ano pós TCTH.....62

Tabela 22 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMRR que apresentaram ou não realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 12 ano pós TCTH.....64

Tabela 23 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMPP que não apresentaram realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 9 ano pós TCTH.....64

Tabela 24 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR Gad+ pré TCTH.....66

Tabela 25 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR Gad- pré TCTH.....67

Tabela 26 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP Gad- pré TCTH 68

Tabela 27 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP Gad+ pré TCTH 69

Tabela 28 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMPP Gad- pré TCTH 70

Tabela 29 - Distância percorrida, em metros, em diferentes períodos de avaliação da marcha por meio do TC6 em pacientes EMSP. 71

Tabela 30 - Distância percorrida, em metros, em diferentes períodos de avaliação da marcha por meio do TC6 em pacientes EMRR 71

Tabela 31 - Desfecho do acompanhamento dos pacientes com EM submetidos ao TCTH de acordo com sua forma clínica 72

Tabela 32 - Período de tratamento em que os pacientes deixaram de ser acompanhados, por ano de seguimento 73

Tabela 33 - Tempo médio, e DPM, de doença, em anos, dos pacientes que perderam seguimento 73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios seleção dos prontuários 45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Medula espinhal com áreas escleróticas, de Anatomia Patológica de Carswell (1838) 22

Figura 2 - Prevalência mundial da EM em números de casos/100.000 habitantes. Fonte: Browne 25

Figura 3 - História Natural da esclerose múltipla. Adaptado de TRAPP, RANSOSOHOFF, RUDICK, 1999; WARWICK et al., 1994. 26

Figura 4 - Esquema do curso clínico da EM de acordo com seus fenótipos. Adaptado de CONFRAVEUX, 2002). 28

Figura 5 - Classificação atual das formas clínicas de EM. Adaptado de LUBLIN et al., 2014 30

Figura 6 - Diferença entre passo e passada. Fonte: PERRY,2005. 38

Figura 7 - Ciclo da Marcha em adultos saudáveis. Legenda: CS-contato ao solo; MA-meio da fase de apoio; AF-final da fase de apoio; PFO-pré fase de oscilação; MO-meio da fase de oscilação. FONTE: Adaptado GIANNINI, 1994. 39

Figura 8 - Organização do Ciclo da marcha. FONTE: Adaptado de PERRY, 2005.. 39

Figura 9 - Gráfico representativo da distribuição da população de pacientes submetidos ao TMO quanto ao gênero. 50

Figura 10 - Gráfico representativo do número de TMO realizados por ano nos pacientes com EM durante os anos de 2005 e 2016. 51

Figura 11 - Gráfico representativo das formas clínicas dos pacientes com EM transplantados no período de 2005 a 2016. 52

Figura 12 - Gráfico do Comportamento médio ao longo dos anos dos pacientes com EM de acordo com a forma clínica. 57

Figura 13 - Comportamento médio da EDSS nos pacientes EMSP com e sem realce ao gadolínio do período pré TCTH 62

Figura 14 - Comportamento médio da EDSS nos pacientes EMRR com e sem realce ao gadolínio do período pré TCTH 63

Figura 15 - Comparação do comportamento médio da EDSS nos pacientes EMRR, EMSP e EMPP com e sem realce gadolínio do período pré TCTH 65

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

	Média
ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AVD	Atividades de Vida Diária
BHE	Barreira Hematoencefálica
CTH	Células Tronco Hematopoiéticas
DAI	Doenças Autoimunes
DIS	Disseminação no Espaço
DIT	Disseminação no Tempo
DPM	Desvio Padrão da Média
DTP	Distância Total Percorrida
EAE	Encefalomielite alérgica experimental
EDSS	Escada Expandida do Estado de Incapacidade
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
EMRP	Esclerose Múltipla Recorrente-Progressiva
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
Gad-	Sem realce ao gadolínio
Gad+	Realce ao gadolínio
HC FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IAD	Imunossupressão em altas doses
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MOG	glicoproteína de oligodendrócito da mielina
NEMU	Ambulatório de Doenças Neuromusculares
OMS	Organização Mundial de Saúde

PBM	Proteína Básica da Mielina
PEV	Potenciais Evocados
QAD	Quimioterapia em Altas Doses
QDV	Qualidade de Vida
RNM	Ressonância Magnética
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SCI	Síndrome Clínica Isolada
SF	Sistema Funcional
SNC	Sistema Nervoso Central
TC25	Teste de Caminhada de 25 Pés
TC6	Teste de Caminhada de 6 Minutos
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 20
1.1 Esclerose Múltipla 21
1.1.1 Conceito 21
1.1.2 Aspectos Históricos 21
1.1.3 Etiologia e epidemiologia 23
1.1.4 Fisiopatologia 26
1.1.5 Formas clínicas 27
1.1.5.1 EMRR 28
1.1.5.2 EMSP 29
1.1.5.3 EMPP 29
1.1.5.4 EMRP 29
1.1.6 Classificação atual 30
1.1.7 Sinais e sintomas 31
1.1.8 Diagnóstico 32
1.1.9 Prognóstico 34
1.2 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) 34
1.2.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo 36
1.3 Marcha 37
1.3.1 Alterações de marcha na Esclerose Múltipla 40

2 OBJETIVOS 42
2.1 Objetivo Geral 43
2.2 Objetivo Específico 43

3 METODOLOGIA 44
3.1 Delineamento do estudo 45
3.2 População e amostra 45
3.3 Procedimento para coleta dos dados 46
3.4 TCTH 46
3.5 Avaliação neurológica 47
3.5.1 Exame físico neurológico 47
3.5.2 Avaliação da capacidade funcional 47
3.6 Análises estatísticas 48

4 RESULTADOS 49
4.1 Dados demográficos 50
4.1.1 População total 50
4.1.2 Grupo EMRR 52
4.1.3 Grupo EMSP 53
4.1.4 Grupo EMPP 54
4.2 Progressão da Doença e as formas clínicas de EM 54
4.3 Surtos e as formas clínicas de EM 55
4.4 EDSS x Evolução média da EDSS 56
4.5 Evolução do EDSS x Tempo 58
4.6 Presença de gadolínio na RNM e as formas clínicas de EM 61
4.7 Gadolínio pré TMO x Evolução Média da EDSS 61
4.8 Gadolínio x EDSS x Tempo 65
4.8.1 EMRR 65
4.8.2 EMSP 68
4.8.3 EMPP 70
4.9 Marcha 70
4.9.1 EMSP 70
4.9.2 EMRR 71
4.9.3 EMPP 72
4.10 Censura 72

5 DISCUSSÃO 74
5.1 Dados demográficos 75
5.2 Evolução e formas clínicas de EM 76
5.3 Marcha 77
5.4 EDSS 79
5.5 Gadolínio x EDSS 81
5.6 Censura 82
5.7 Incapacidade 83

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 84

7 CONCLUSÃO 86

8 REFERÊNCIAS.....88

ANEXOS 108

ANEXO 1 - Sistemas Funcionais e Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, Kurtzke) 109

ANEXO 2 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR, EMSP e EMRR.....113

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esclerose Múltipla

1.1.1 Conceito

Há diversas patologias de etiologia desconhecidas, que promovem a desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC), a Esclerose Múltipla (EM) é a mais conhecida e a que mais afeta adultos jovens (THROWER, 2007).

A EM é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica que acomete o SNC, de forma predominante, a substância branca, resultante de uma resposta autoimune contra os antígenos da mielina (SOSPEDRA, MARTIN, 2005). Esse ataque ao sistema imune é possivelmente caudilhado por auto anticorpos, atingindo os oligodendrócitos e a bainha de mielina (TZAKOS *et al.,* 2005).

Tende a manifestar-se com maior frequencia em adultos jovens, sendo, na maioria dos casos, grave e incapacitante. Ela é caracterizada por episódios de surtos e remissões com déficits neurológicos recorrentes. As manifestações da EM ocorrem em nervos ópticos, medula espinhal e/ou encéfalo, com intensidade, frequencia e cronicidade variadas (CAMERON *et al*, 2008; COMPSTON e COLES, 2008).

1.1.2 Aspectos Históricos

As características da EM foram descritas pela primeira vez há mais de um século, atribuídos a *Jean Cruveilhier* (1829-1842) e *Robert Carswell* (1838), e revisados por *Dejong* em 1970. *Jean Cruveilhier*, professor de anatomia da Faculdade de Paris, descreveu uma doença que apresentava múltiplos focos irregulares de descoloração e retração por todo o neuroeixo. E, em seus relatos, também descreveu áreas de aparente densidade de tecido lesional, atualmente identificados como gliose. *Robert Carswell*, estudante de medicina em Paris, em seus achados, descreveu e desenhou cortes de tecidos patológicos de uma atrofia instalada na medula espinhal, retratando as placas da EM nessa região (Figura 1).

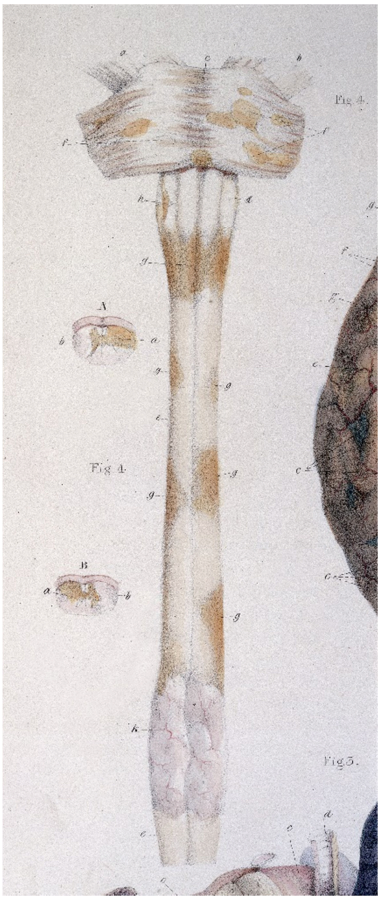

Figura 1 - Medula espinhal com áreas escleróticas, de Anatomia Patológica de Carswell (1838)

Em 1868, *Jean-Martin Charcot*, professor da clínica de Doenças do Sistema Nervoso, na Universidade de Paris, foi o primeiro a correlacionar a doença de forma clínica e patológica. *Charcot*, observou em amostras *post mortem* de pacientes com disfunções neurológicas, células inflamatórias perivasculares na substância branca do encéfalo e medula espinhal, tornando o distúrbio conhecido como “esclerose em placas” (LARNER, 1986; MCDONALD, 1993; COMPSTON et al., 2004; HAFLER *et al.*, 2005).

No final do século XIX, a EM já estava bem descrita e divulgada internacionalmente, mas sua etiologia e patogênese não foram bem definidas até os dias atuais. A hipótese de que a doença teria origem infecciosa, sugerida por *Pierre Marie* (1884), foi enfatizada por *Thomaz Rivers*, em 1935, quando obteve um modelo experimental chamado de encefalomielite alérgica experimental (EAE), e por *Jevin Kab*, em 1949, quando evidenciou o aumento

do líquido cefalorraquidiano (LCR) em indivíduos com EM (MOREIRA *et al*., 2002; BOPPANA *et al*. 2011).

Novos eventos, para auxiliar na compreensão da EM, sugiram por volta de 1955, quando grupos de pesquisadores verificaram graves dificuldades em relação a execução de atividades que demandavam de força e coordenação motora, além de apresentarem algum déficit na elaboração de conceitos e discreta alteração cognitiva (NITRINI, BACHESCH, 1991; ADAMS, VICTOR, 1996).

Desde então até a atualidade, pesquisadores científicos de diversos locais do mundo, procuram compreender a etiologia causadora da desmielinização do SNC nos pacientes com EM.

1.1.3 Etiologia e epidemiologia

A EM é uma patologia cuja etiologia ainda não está bem esclarecida. Muitas pesquisas sugerem que inúmeros fatores sejam os responsáveis pela causa da doença, e alguns estudos epidemiológicos apontam que o desenvolvimento da EM se daria por fatores ambientais e genéticos, numa interação entre esses dois fatores (BELBASIS et al., 2015; POSER, 2007; HANDEL, EBERS, RAMAGOPALAN; 2010; VAN DER MEI, 2011).

A genética, por si só, não garante o desenvolvimento da EM, mesmo se apresentando como um fator de grande importância na expressão da doença. Grupos de pesquisadores têm avançado no reconhecimento dos genes que podem estar relacionados a essa predisposição (AKKAD et al., 2016; GOODIN, 2016; JIANG et al., 2016; SHIN et al. 2015). Brum et al., em 2007, um grupo brasileiro, sugeriu uma correlação entre a presença dos alelos DRB1*1501 e DRB*1503 e uma maior chance em desenvolver EM.

Estudos também sugerem que alguns fatores ambientais podem tanto acelerar a manifestação da doença bem como controlar a taxa de progressão, entre eles estão os fatores sociais, exercícios, estresse, nutrição e exposição solar (JELINEK, HASSED, 2007; YOUNG, 2011; ACCELERATED CURE PROJECT, 2008). Outros autores citam como sendo os principais fatores de risco: tabagismo (BACKHAUS et al., 2016; BELBASIS et al., 2015), latitude – onde há menos exposição ao raios ultravioletas (SIMPSON et al., 2011), deficiência de vitamina D (TIZAQUI et al., 2015), infecção anterior por alguns vírus, como o vírus *Epstein-barr*

(VEB) (ALMOHMEED et al., 2013; BELSASIS et al., 2015; COMPSTON & COLES, 2008).

É uma das mais incidentes doenças neurológicas e tende a acometer preferencialmente adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos e em maior prevalência o sexo feminino e etnia branca (VASCONCELOS *et al.,* 2016; VICTOR, ROPPER, 2001). Ainda que a etnia branca seja a mais acometida, a EM aparece de forma mais agressiva em pacientes de etnia negra (ALONSO, HERNAN, ASCHERIO; 2008). A doença raramente acomete adultos após os 50 anos, entretanto é a principal causa de incapacidade em adultos jovens (NOSEWORTHY, 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), realiza estudos de normatização periodicamente em todo o mundo para tentar sistematizar a avaliação epidemiológica da EM (BROWNE, 2014; WORLD HEALTHY ORGANIZATION *et al*., 2008).

Ainda sendo uma das principais doenças neurológicas, seus dados epidemiológicos ainda são escassos. Foi estimado que, em 2008, aproximadamente, 1,3 milhões de pessoas no mundo teriam EM (OMS, 2008). Já em 2013, em seus últimos dados publicados, a OMS apresentou a estimativa de que haveria 2,3 milhões de pessoas com a doença naquele ano. Tal aumento seria elucidado pelo avanço e acesso a equipamentos de ressonância magnética usados na avaliação para o diagnóstico da EM, assim como uma ampliação de países participantes dos estudos epidemiológicos (BROWNE, 2014).

Há uma variância mundial no que diz respeito a prevalência da EM, evidenciando ser menor na população que vive mais próxima a região equatorial. A mediana da prevalência mundial estimada da doença é de 30 por 100.000 habitantes, flutuando entre 5-80 por 100.000 habitantes dependendo da localização geográfica que se encontram e a mediana da incidência estimada é de 2.5 por 100.000 habitantes. A Europa apresenta os maiores números, seguida por América do Norte, Ásia e África em suas porções do leste mediterrâneo, como mostra a Figura 2 (WHO,2008).

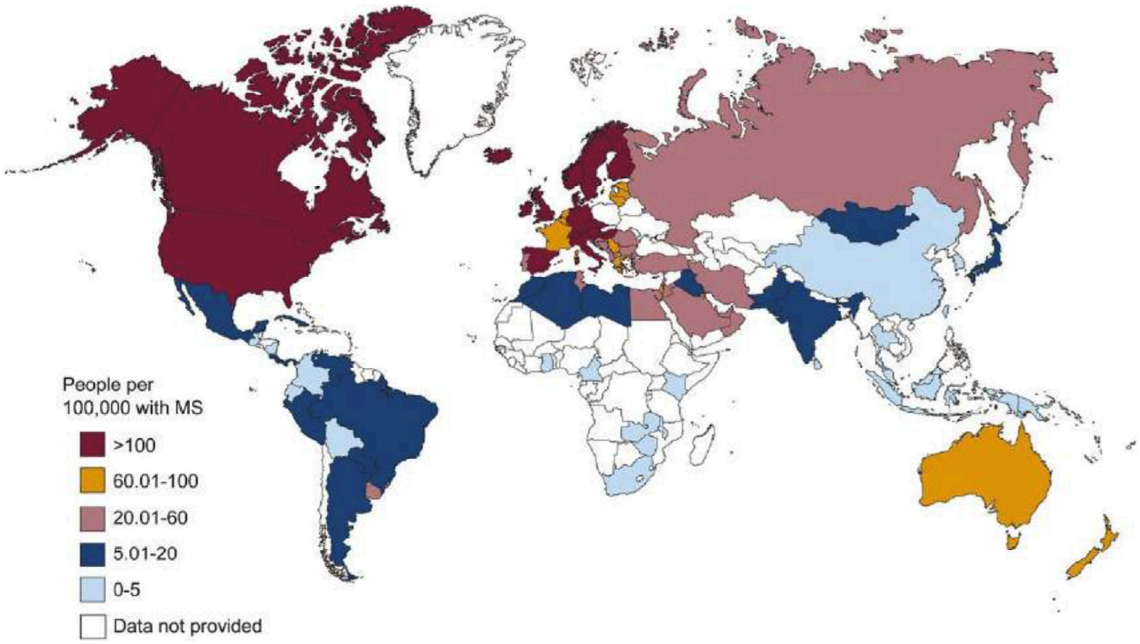

Figura 2 - Prevalência mundial da EM em números de casos/100.000 habitantes. Fonte: Browne

Em 2016, Correa *et al*., observou que a prevalência nos casos de EM na América Latina é maior na Argentina 25.6 casos/100.000 habitantes e Uruguai 21 casos/100.000 habitantes. Já Peru e Colômbia têm prevalências de 3,8 e 5 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

No Equador, a cidade de *Cuenca* apresentou a menor taxa de prevalência da região, 0,75 casos/100.000 habitantes. E *San Pedro Garza García*, no México, no ano de 2003, a prevalência era de 30 casos/100.000 habitantes (ABAD *et al*., 2010; FLORES, GARCÍA, 2006).

No Brasil, um país tropical com bastante exposição solar há uma variação dos dados epidemiológicos dependendo da região geográfica. A média da prevalência é de 15-18 casos/100.000 habitantes (FINKELSZTEJN, 2014). A maior prevalência se encontra no sul do país, chegando a 27 casos/100.000 habitantes (CALEGARO & SATO, 2011; KAIMEN-MACIEL *et al.,* 2004). A região sudeste do Brasil, onde mais encontramos estudos epidemiológicos sobre EM, apresenta prevalência variando entre 12 a 18 casos/100.000 habitantes (RIBEIRO *et al*., 2011; FRAGOSO & PERES, 2007; LANA-PEIXOTO *et al*., 2001; ROCHA, HERRERA, MORALES, 2002; CALLEGARO, GOLDBAUM, MARAIS, 2001). Já a região centro oeste, tem estudos que mostram prevalência de 4,41 e 19 casos/100.000 habitantes (DINIZ et al., 2008;

GRZESIUK, 2006). Na região nordeste, com maior proximidade a linha do Equador, a prevalência é de 10 casos/100.000 habitantes (FERREIRA *et al*, 2004).

1.1.4 Fisiopatologia

A idéia de que a EM seja uma doença mediada pelo sistema imune se dá pela interação entre os fatores ambientais, as lesões causadas pelo próprio sistema imunológico e a genética do indivíduo, reconhecendo e atacando a proteína básica de mielina (PBM), principalmente, na substância branca mas podendo ocorrer também na substância cinzenta. (HAFLER *et al*., 2005; COMPSTON & COLES, 2002), sem a bainha de mielina, o neurônio fica incapaz de conduzir impulsos elétricos de uma maneira efetiva, surgindo assim os sintomas da doença. O processo neurodegenerativo aparece, na grande maiores das vezes, nos estágios mais tardios da doença (COMPSTON & COLES, 2002) (Figura 3).

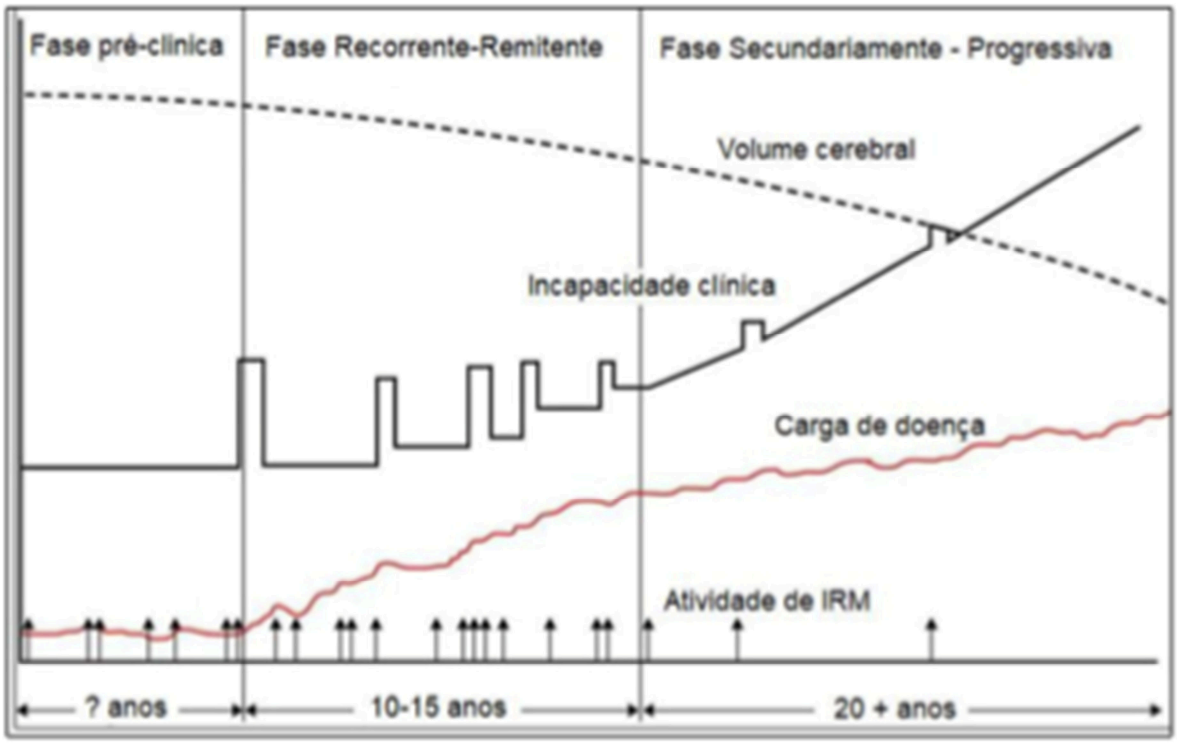

Figura 3 - História Natural da esclerose múltipla. Adaptado de TRAPP, RANSOSOHOFF, RUDICK, 1999; WARWICK et al., 1994.

A EM apresenta sintomas heterogêneos pois as localizações anatômicas e extensão da lesão são variáveis, e incluem ainda alterações sensoriais, motoras e

cognitivas, podendo se apresentar de forma discreta no inícios da doença e progredir ao ponto de se tornar uma condição incapacitante (BROWNE *et al*., 2014, FINKELSZTEJN *et al*, 2014, GRZESIUK *et al*., 2008; POLMAN *et al.*, 2011).

Pode-se observar nos pacientes com EM um predomínio na atividade das células T contra a glicoproteína de oligodendrócito da mielina (MOG) em relação as demais proteínas da mielina. Elas têm a facilidade em romper a barreira hematoencefálica, penetrar o encéfalo e atacar a mielina pois a reconhece como sendo um vírus invasor, desencadeando outros processos inflamatórios. Como consequência dessa inflamação, há a secreção de citocinas e enzimas proteolíticas que podem contribuir com o dano axonal (KORN 2008, COMPSTON & COLES, 2002; CENTONZE *et al*., 2009; FRISCHER *et al*., 2009).

Um dos principais argumentos que defende que a inflamação resulta na degeneração axonal e neuronal no encéfalo de indivíduos com EM, vem do fato de que os tratamentos imunomodulatórios e anti-inflamatórios, mesmo mostrando alguma eficácia na fase recidivante, tem pouca ou nenhuma ação sobre o avanço da neurodegeneração e ineficácia clínica durante a fase progressiva da EM, em especial nos indivíduos que apresentam a doença progressiva primária (FRISCHER *et al*., 2009; COLES *et al*., 1999; MOLYNEUX et al., 2000).

1.1.5 Formas clínicas

Como a EM se inicia, na grande maioria dos casos, com um surto e o aparecimento de sintomas neurológicos, suas características clínicas e prognósticos são variáveis, foram elaborados alguns critérios para determinar os diferentes fenótipos da EM (TILBERY, 2004; LUBLIN *et al*., 2014).

Em 1996, foi estabelecido um consenso organizado pelo Comitê Consultivo Internacional de Ensaios Clínicos em EM *(International Advisory Committee on Cinical Trials of Sclerosis Multiple*) e pela Sociedade Nacional Norte Americana de EM (*National Multiple Sclerosis Society*) que identificou e definiu quatro subtipos da doença: remitente-recorrente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP), primariamente progressiva (EMPP), e recorrente-progressiva (EMRP), (CONFRAVEUX, 2002; LUBLIN, REINGOLD, 1996) (Figura 4).

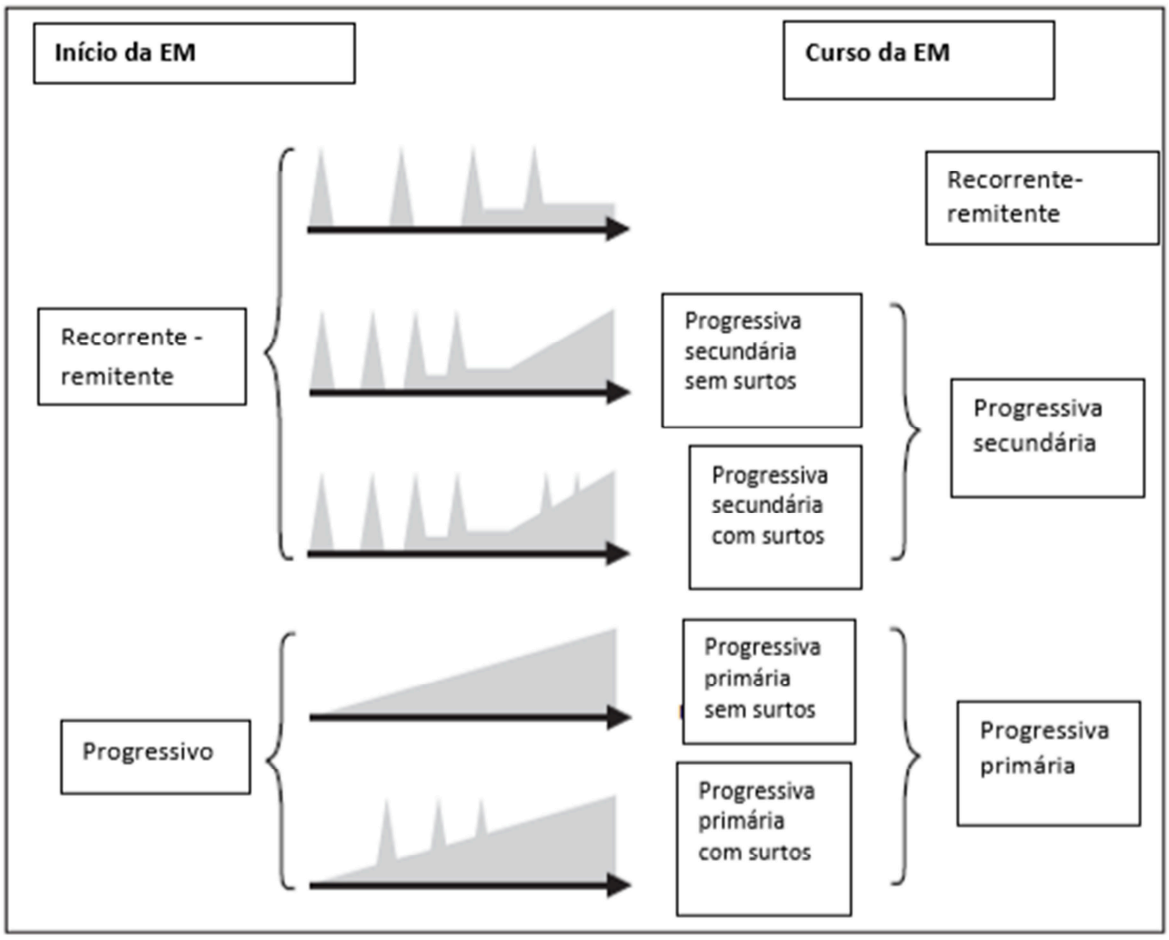

Figura 4 - Esquema do curso clínico da EM de acordo com seus fenótipos. Adaptado de CONFRAVEUX, 2002).

1.1.5.1 EMRR

A grande maioria dos casos, cerca de 85% dos casos de EM tem seu curso clínico inicial intermitente, ou seja, com recorrências e remissões e apresentam maior percentual de lesões inflamatórias (BROWNE *et al*., 2014). O surto é uma piora aguda de sintomas neurológicos, fase inflamatória, que dura mais que 24h, alternados com períodos de remissão parcial ou total desses sintomas. Os surtos podem evoluir para algum déficit neurológico sutil ou acumular sequelas neurológicas permanentes (LUBLIN, REINGOLD, 1996; NICHOLAS *et al.*, 2012; MCKAY *et al.,* 2015).

Segundo *O'Connor* (2002), mostrou em seu estudo uma frequência média de surtos em torno de 0,5 surtos/paciente/ano para os pacientes com EM; e durante o ano, após o início da doença uma frequência de 0,9 a 1,8 surtos/paciente/ano.

Também já foi estimado na literatura, que há, em média 0,85 surtos/ano para EMRR e 0,30 surtos/ano para EMSP (CONFAVREUX *et al.,* 2000).

1.1.5.2 EMSP

Até 80% dos indivíduos diagnosticados com EM na forma remitente-recorrente, tendem a evoluir, após 10 a 20 anos de doença, para a forma EMSP (BROWNE *et al.,* 2014). O início da progressão da doença é definido de maneira retrospectiva, e é caracterizado pelo agravamento progressivo da incapacidade neurológica por um período de, pelo menos, seis meses de declínio progressivo dos sinais e sintomas com ou sem evidências surtos, porém critérios mais recentes sugerem doze meses de avanço progressivo dos sinais e sintomas. Ainda que demonstre avanço progressivo ininterrupto, o paciente tende a apresentar alguma estabilização ou discretas melhoras transitórias causais (LAROCHELLE *et al.*, 2016; MCDONALD, 2001; CONFAVREUX *et al.,* 1992).

1.1.5.3 EMPP

Menos frequente que as duas outras formas já citadas, ela afeta de 10 a 15% dos casos de EM (BROWNE *et al*., 2014). Existe uma tendência dessa forma clínica afetar adultos de ambos os sexos com idade média superior, por volta de 38,5 anos, quando comparado aos pacientes diagnosticados com as demais formas, e mais comum no sexo masculino. A EMPP avança de continuamente sem surtos ou remissões, e pelo menos um ano sem história de surtos bem definidos (MCKAY et al., 2015; ZIEMSSEN *et al*., 2015; THOMPSON *et al.,* 1997; COTTRELL *et al.,* 1999). A inexistência de surtos, faz com que seja a forma mais difícil de diagnosticar, sendo necessário exames diferenciais para excluir doenças como sarcoidose e síndrome *Sjogren*. Há maior propensão em afetar, especialmente a medula espinhal e à RNM, evidencia menos atividade de lesões inflamatórias (DE SEZE *et al*., 2001).

1.1.5.4 EMRP

Das quatro formas de manifestação clínica de EM, a EMRP é a mais rara, atinge cerca de 6% dos casos (BROWNE *et al*., 2014). Se apresenta com piora

progressiva durante um período, se alternando com uma fase de remissão dos sintomas com avanço da doença (PANDEY *et al.,* 2014).

1.1.6 Classificação atual

Em 2013, uma atualização foi proposta pelo Comitê Consultivo Internacional de Ensaios Clínicos em EM para a diferenciação dos fenótipos da EM. Propondo apenas dois tipos: Reincidente ou recidivante e progressiva, baseadas na progressão e atividade da doença (LUBLIN *et al.*, 2014).

A Síndrome Clínica Isolada (SCI) é a primeira manifestação neurológica relatada que pode ou não estar relacionada com a EM e tem caráter inflamatório de desmielinizante. São 4 os principais fenótipos descritos: a forma EMRR, é a mais comum e pode ser caracterizada por surtos e remissões ao longo do tempo, sendo também classificada como ativa ou não ativa. Quando ativa, há o aparecimento de novas lesões e sintomas clínicos dentro de 1 ano. Dentre as formas progressivas, estão os subtipos EMSP e a EMPP e se apresentam, principalmente, com caráter degenerativo. Elas podem estar classificadas como ativas com progressão: com recidivas ou novas lesões na ressonância magnética (RNM); ativas sem progressão: há surtos sem deterioração clínica; não ativa com progressão ou não ativa sem progressão, nesta última condição a doença se apresenta estável (Figura 5) (LUBLIN, 2014).

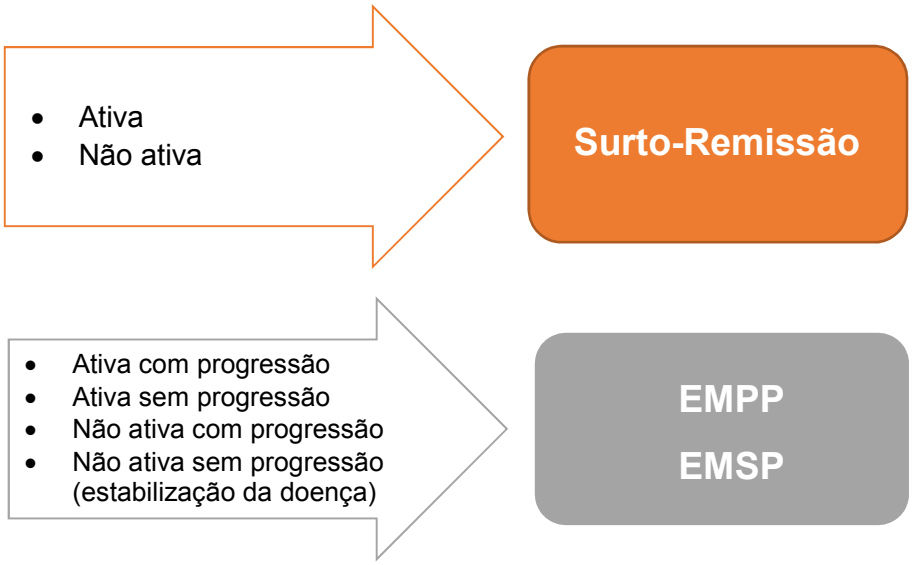

Figura 5 - Classificação atual das formas clínicas de EM. Adaptado de LUBLIN et al., 2014.

1.1.7 Sinais e sintomas

Como já dito anteriormente, os sinais e sintomas da EM são variados já que depende da região do SNC onde apresenta as lesões desmielinizantes causadas pela doença (Tabela 1).

Tabela 1 - Sinais e sintomas da EM de acordo com a região do SNC que apresenta lesões desmielinizantes. Adaptado de Compston e Coles (2008).

Região do SNC	Sintomas	Sinais
Cérebro	Deficiência cognitiva Alterações de sensibilidade Epilepsia Déficit focal cortical Depressão	Dificuldades de atenção, raciocínio e de execução
Nervo Óptico	Perda de visão unilateral e visão periférica, visão borrada	Redução da acuidade visual e reconhecimento das cores. Defeito pupilar relativo aferente, escotoma
Cerebelo	Tremor	Tremor postural e de ação, disartria
	Perda de equilíbrio	Descoordenação de membros e marcha atáxica
Tronco Encefálico	Diplopia, oscilopsia	Nistagmo, oftalmoplegia
	Vertigem	
	Dificuldade para deglutir	Disartria
	Dificuldade na fala e oscilações de humor	Paralisia pseudobulbar
Medula Espinhal	Fraqueza Rigidez muscular e espasmos dolorosos Disfunção de bexiga Disfunção erétil Constipação	Sinais de neurônio motor superior
Outros	Dor, fadiga, intolerância ao calor e a exercícios	

O nível de gravidade dos sinais e sintomas da EM costumam ser quantificados por meio de escalas, a mais utilizada é a Escada Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). Tem como finalidade quantificar e descrever a forma de progressão da doença (Anexo 1) (KURTZKE, 1983).

Ela pode variar de 0 a 10 pontos, e seus avanços são de 0,5 ponto de acordo com cada um dos seus sistemas funcionais avaliados: piramidais, cerebelares, tronco encefálico, sensitivos, vesicais e intestinais, visuais e cerebrais. O escore final é dado pela soma da pontuação obtida em cada um dos sistemas funcionais avaliados, e pode ser influenciada pelo acometimento da marcha do paciente em diferentes níveis (KURTZKE, 1983). Alguns escores da EDSS são vistos como marcos na progressão da EM:

EDSS 1: sem incapacidade e sinais mínimos em um sistema funcional (SF);

EDSS 4: deambulação plena até 500m sem ajuda ou descanso e 1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), sem alterar as atividades de vida diária e/ou laborais do paciente.

EDSS 6: assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+);

EDSS 7: não deambula nem 5m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para a cama (equivalentes combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente);

EDSS 8: restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalente combinações de vários SF grau 4+) (KURTZKE, 1983).

Mesmo sendo a escala mais utilizada na avaliação da incapacidade dos pacientes com EM, esta apresenta limitações. É uma escala que não é medida de maneira linear, há uma evolução mais acelerada do escore 1 a 5 e mais lenta entre os escores 5 a 7 (SHARRACK; HUGHES, 1996)

1.1.8 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na avaliação clínica e complementado por achados na RNM, estudo do LCR e de potenciais evocados (PEV), com disseminação no tempo (DIT) e disseminação no espaço (DIS) das lesões (POLMAN *et al.*,2011; POLMAN, 2005; McDONALD, 2001).

Os critérios de *McDonald* (Tabela 2) propõe o diagnóstico de EM baseado em sintomas clínicos, porém sugeriu uma modificação nesses critérios, adicionando achados da RNM para preencher a DIT e a DIS necessárias para o diagnóstico. Essa alteração permitiu o diagnóstico precoce a partir de um único surto, aumentando assim a sensibilidade sem comprometer a especificidade dos critérios

prévios. Esse critério foi revisado em 2005, 2010 e 2017 (THOMPSON *et al*., 2017; POLMAN *et al*., 2011; POLMAN *et al*., 2005; McDONALD, 2001).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de McDonald para EM revisados 2010

Apresentação Clínica	Critérios adicionais para diagnóstico de EM
• **≥ 2 surtos** • **Evidência clínica de ≥ 2 lesões ou evidência clínica de 1 lesão com evidência por anamnese de surto prévio;**	nenhum
• **≥ 2 surtos** • **Evidência clínica de 1 lesão**	DIS demonstrada por: • ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial, ou medula espinhal); • Aguardar novo surto com topografia diferente
• **1 surto** • **Evidência clínica de ≥ 2 lesões**	DIT demonstrada por: • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de Gadolíneo (Gd); ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de Gd em RNM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RNM de base; ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
• **1 surto** • **Evidência clínica de uma lesão (CIS)**	Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por: <u>No espaço:</u> • ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no SNC (periventricular, infratentorial, ou na medula espinhal); ou • Aguardar pela ocorrência de um surto que afete uma área diferente no SNC; e <u>No tempo:</u> • Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de GD; ou • Nova lesão em T2 e/ou presença de lesões captantes de Gd em RNM de seguimento realizada em qualquer altura e comparada com a RNM de base; ou • Aguardar pela ocorrência do 2º surto
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 ano de progressão de doença (retro e prospectivamente determinada) mais 2 de 3 dos seguintes critérios: • Evidência de disseminação espacial no cérebro, com base em ≥ 1 lesão em T2, nas regiões típicas de EM (periventricular, justacortical, ou infratentorial); • Evidência de disseminação espacial na medula espinhal, com base em ≥ 2 lesões em T2 na medula espinhal; • Evidência de bandas oligoclonais por focalização isoelétrica e/ou aumento do índice IgG

1.1.9 Prognóstico

A EM tem padrão semelhante em toda a sua população mesmo com suas formas e evolução distintas. A expectativa de vida estimada para esses pacientes é de 7 a 14 anos a menos se comparada à indivíduos saudáveis. Quanto a idade, é estimado que 50% dos pacientes podem obter escore 6 no EDDS aos 55 anos, 80% aos 80 anos e 25% e 16% dessa população se mantiveram nas formas não progressivas até os 60 e 80 anos de idade, respectivamente. Quanto ao tempo de doença, fora estimado que leva cerca de 22 a 26 anos de doença, em média, para um escore 6 no EDSS e para EDSS 7, uma média de 48 anos. Aproximadamente, depois de 15 anos de doença, cerca de 36 a 50% daqueles pacientes diagnosticados com a forma EMRR evoluíram para EMSP, 50% deles atingiram escore 6 no EDSS e 15% foram a óbito (TEDEHOLM, SKOOG, LISOVSKAJA, 2015; KISTER *et al*., 2013).

1.2 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

Mesmo com o grande avanço na terapia medicamentosa que promova o controle das doenças autoimunes (DAI) sistêmicas, o tratamento não possibilita a cura, na grande maioria dos casos, e tendo como fato comum, a recidiva da doença. Há um grupo de pacientes que apresenta formas progressivas de EM refratárias ao tratamento. Nesses casos é indicado o uso de terapias mais hostis, como a quimioterapia, imunoterapia e/ou radioterapia em altas doses, com ou sem transplante de TCTH (SNOWDEN, 2012; VOLTARELLI, 2005).

O TCTH tem como objetivo a transferência de células-tronco hematopoiéticas (CTH) contendo alto número de precursores e células maduras que substituirão os compartimentos hematopoiético e imunológico do receptor (VOLTARELLI, 2009). O procedimento utiliza a quimioterapia e/ou irradiação como regime de condicionamento, para que possa ocorrer a substituição por células tronco de um doador sadio ou colhidas e tratadas previamente do próprio paciente. O regime de condicionamento pode ser mieloablativo ou não mieloablativo, neste segundo caso, a medula óssea do paciente não é totalmente eliminada (HOFFBRAND, MOSS, PETIT, 2008).

Os primeiros achados da utilização de células progenitoras são datadas de 1939, com o intuito de proteger tecidos da terapia de irradiação. Mas apenas em 1954, *Barnes* e *Loulit*, conseguiram manter um rato vivo por mais de 100 dias após ser submetido a um transplante singênico (THOMAS, 2004). Os primeiros experimentos em humanos foram finalizados sem sucesso pois, grande parte desses pacientes, evoluíram para o óbito (THOMAS, 2000). Décadas depois, foi possível reduzir as complicações do procedimento, avançando para o reconhecido tratamento que se tornou atualmente (PERES & SANTOS, 2006).

O sucesso do tratamento por meio do TCTH varia de 20 a 70% dos casos, de acordo com a clínica de cada paciente (JARDEN et *al*., 2007; CARSLON *et al.,* 2006). O que traz aos pacientes submetidos a essa terapia, melhora das doenças refratárias a outros tratamentos e aumento da sobrevida dessa população (MASTROPIETRO, DOS SANTOS, OLIVEIRA, 2006; BEVANS, MITCHELL, MARDEN, 2008; ANDERS *et al.*, 2006).

O número de procedimentos realizados no tratamento tanto de adultos como de crianças vem aumentando ao longo dos anos. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o Brasil registrou cerca de 3.091 Transplantes de Medula Óssea (TMO) entre os anos de 2008 e 2018. Desses, 1.852 TMO foram autólogos (ABTO, 2018). É estimado que haja cerca de 100.000 pacientes no mundo sobrevivendo há mais de cinco anos pós TCTH (ANDORSKY, LOBERIA, LEE, 2006).

O TCTH se apresenta em três abordagens distintas: o transplante alogênico, onde o paciente recebe células de um doador aparentado ou não aparentado; o transplante singênico, onde o doador é o irmão gêmeo idêntico; e o transplante autólogo, onde são utilizadas células do próprio paciente. A escolha da abordagem baseia-se na patologia e na clínica do paciente, bem como na disponibilidade de um doador. (HOFFBRAND, MOSS, PETIT, 2008; DULLEY, SABOYA, BARROS, 2004; CASTRO JR, 2003). Já as fontes de células utilizadas no TCTH podem ser retiradas da medula óssea, sangue periférico (transplante de células progenitoras periféricas – TCPP) e cordão umbilical (Tabela 3) (HOFFBRAND, MOSS, PETIT, 2008; SABOYA, 2010; BRASIL, 2006; CASTRO JR, GREGIANIN, BRUNETTO, 2001; AZEVEDO, RIBEIRO, 2000).

Tabela 3 - Modalidades de transplante de células tronco segundo a abordagem do transplante, doador e fonte de células

Abordagem do transplante	Doador	Fonte de células progenitoras
Alogênico	Aparentado (familiar) Não aparentado (indivíduo compatível sem laços familiares)	Medula óssea Sangue periférico Sangue do cordão umbilical
Singênico	Irmão gêmeo idêntico	Medula óssea Sangue periférico
Autólogo	Próprio paciente	Medula óssea Sangue periférico

1.2.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo

O TCTH autólogo é demonstrado em modelos animais desde a década de 70 (VOLTARELLI, 2002). *Tamm, Gratwohl &Tichelli* publicaram o primeiro caso em 1996, realizado na Suíça. No mesmo ano, o Brasil, um dos primeiros países a realizar esse procedimento, também transplantou uma DAI isolada (FERREIRA, RIBEIRO & BACAL, 1996). Atualmente, a experiência brasileira de forma isolada ou em conjunto com a experiência chinesa, são os principais países em desenvolvimento com programas de TCTH para DAI (VOLTARELLI, 2002; VOLTARELLI & OUYANG, 2005; VOLTARELLI 2005).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo é o mais utilizado entre os TCTHs com o objetivo de recuperar produtos mielóides e a reconstituição imune após quimioterapia em altas doses (QAD). (HOFFBRAND, MOSS, PETIT, 2008).

A idéia de utilizar altas doses de imunossupressão precedendo o TCTH veio de evidências onde pacientes com DAI associada a doença hematológica foram submetidos ao TMO para tratamento da alteração hematológica e apresentaram remissão prolongada sem recaídas da DAI (NELSON *et al*., 1997). E de evidências de um estudo que utilizou modelos animais com DAI que foram infundidas CTH autólogos ou alogênicos após imunoablação onde sugeriram que os procedimentos seriam benéficos aos indivíduos com DAI refratária (IKEHARA *et al.,* 1990; VAN BEKKUM, 1999; VAN BEKKUM, 2000).

O maior grupo de pacientes com DAI tratados com TCTH autólogo, são os diagnosticados com EM (BURT *et al*., 2005). O uso da terapêutica imunossupressão em altas doses (IAD) e TCTH autólogo para esses pacientes teve início da década de 90 (FASSAS *et al*., 1997). Entretanto, a técnica também é utilizada para tratar outras patologias como leucemias, alguns tipos de tumores, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin e outras (COURNEYA, KEATS, TURNER, 2000).

Os resultados do procedimento são variáveis dependendo da patologia, parte dos pacientes têm remissões prolongadas sem uso de nenhuma droga imunossupressora para manutenção, já alguns deles podem apresentar recidiva da doença mas ainda sim responder efetivamente a tratamentos que antes não respondia (BURT *et al*., 2011; FARGE *et al.,* 2010; SULLIVAN, MURACO, TYNDALL, 2010; HUGLE, DAIKELER, 2010; BURT *et al*., 2008; BURT *et al*., 2002). Nos casos de EM progressiva refratária a pulsoterapia com ciclofosfamida, autores mostram que o procedimento é eficaz no controle da progressão da doença bem como na diminuição do número e da extensão das lesões, e que deve ser indicado nos casos mais graves e em sua fase inflamatória (FASSAS, 2011).

O TCTH autólogo é considerado um procedimento de baixo risco, já que estudos apresentam percentual de mortalidade inferior a 5% para essa técnica (HOFFBRAND, MOSS, PETIT, 2008).

1.3 Marcha

A marcha é um dos movimentos mais naturais do corpo usado para se deslocar com segurança e eficiência por terrenos diversificados, sendo considerada uma forma conveniente de percorrer curtas distâncias. (PERRY, 2005). O caminhar se inicia, normalmente, no primeiro ano de vida e segue se aprimorando até atingir seu padrão maduro que reverbera dos 7 aos 60 anos de idade, apresentando um declínio gradual na performance com o avanço da idade (SUTHERLAND, 1997; PRINCE *et al*., 1997).

Andar é um processo complexo, caracterizado por um padrão cíclico de movimentos corporais que geram instabilidade para impulsionar o corpo à frente e, em seguida propiciam suporte para que ocorra a propulsão dando continuidade no processo de caminhar. Esses movimentos, para que ocorram de forma harmoniosa, envolvem a coordenação de diversos sistemas corporais, como sensoriais,

sensitivos, nervoso, cardiovascular, muscúlo-esquelético (ROSE e GAMBLE, 2007; WHITTLE, 1996). O sistema nervoso precisa estar íntegro para enviar os sinais necessários para controlar, monitorar, refinar os movimentos e manter a postura ereta, visto que, durante a marcha, dois terços no peso corporal ficam distribuídos sobre os membros inferiores e o centro de gravidade corporal se desloca para fora da base de suporte em 80% da passada (KIRTLEY, 2006; FRANK, PATLA, 2003).

O ciclo da marcha, ou passada, engloba o intervalo de tempo caracterizado pelo toque do calcanhar de um dos membros no chão e finaliza no momento em que o calcanhar do mesmo membro volta a tocar o solo (ROSE e GAMBLE, 2007; MAGEE, 2005; PERRY, 2005). Esses contatos regulares do calcanhar no solo nos mostra o comprimento da passada, distância linear entre dois contatos consecutivos do calcanhar do mesmo pé contra o solo; e o comprimento do passo, é a distância linear entre o apoio do calcanhar de um membro contra o solo e o apoio do calcanhar contralateral no solo, para essa frequência de passos damos o nome de cadência Figura 6 (PERRY, 2005; MAGEE, 2005).

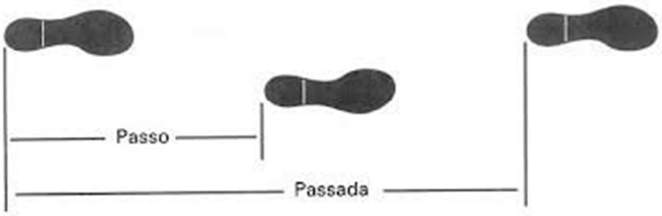

Figura 6 - Diferença entre passo e passada. Fonte: PERRY,2005.

O ciclo da marcha é dividido em dois períodos, a Fase de Apoio e a Fase de Balanço ou de Oscilação. Em indivíduos sem alterações no padrão da marcha, a fase de apoio compreende 60% do ciclo, onde o pé do membro de referência fica em contato com o solo. Os 40% restantes, correspondem a fase de balanço, momento em que o membro de referência não faz contato com o solo (KHARB *et al*., 2011; O' SULLIVAN, SCHMITZ, 2010; MAGEE, 2005; PERRY, 2005). Cada um desses períodos apresenta subfases. A fase de apoio divide-se em contato inicial, momento em que o calcanhar do membro de referência toca o solo; resposta a carga, há a transferência do peso corporal para frente; apoio médio, início do apoio unipodal; e o apoio terminal, ainda com apoio unipodal, o calcanhar deixa de tocar o solo e o membro avança sobre o ante-pé. Após esse evento, há o início da fase de balanço,

que é subdividida em pré-balanço, o membro oposto toca o solo e começa o duplo apoio; balanço inicial, pé perde contato com o chão e o membro avança; balanço médio, o membro avança e o pé ultrapassa o membro contralateral; balanço final, o avanço do membro é completado e a perna se prepara para o próximo contato do calcanhar contra o solo (O'SULLIVAN, SCHMITZ, 2010; PERRY, 2005; VIEL, 2001; VAUGHAN, DAVIS, O'CONNOR, 1993). O ciclo da marcha, bem como a organização de suas fases estão ilustrados nas figuras 7 e 8, respectivamente.

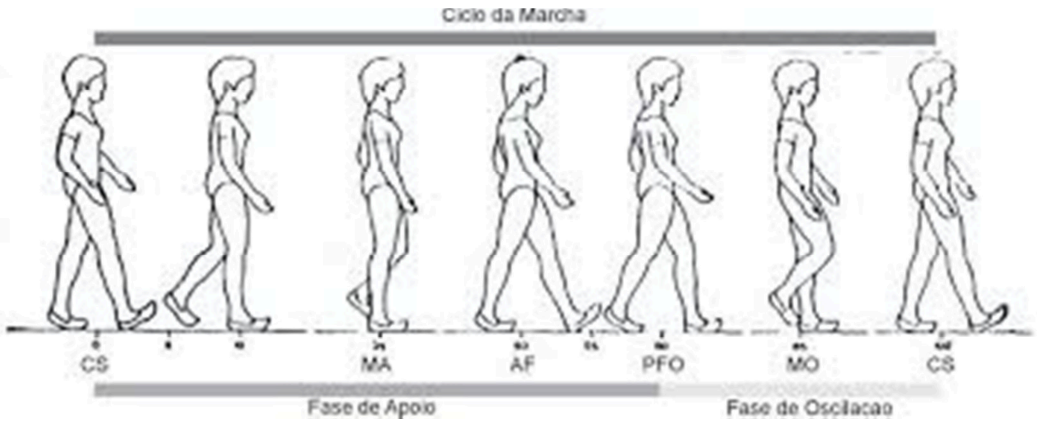

Figura 7 - Ciclo da Marcha em adultos saudáveis. Legenda: CS-contato ao solo; MA-meio da fase de apoio; AF-final da fase de apoio; PFO-pré fase de oscilação; MO-meio da fase de oscilação. FONTE: Adaptado GIANNINI, 1994.

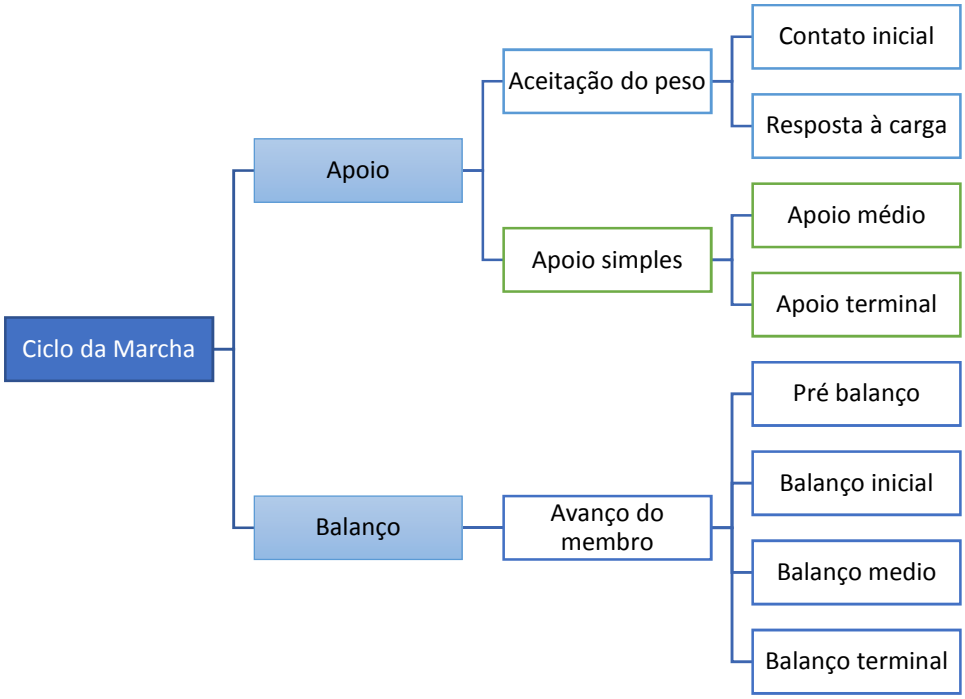

Figura 8 - Organização do Ciclo da marcha. FONTE: Adaptado de PERRY, 2005.

1.3.1 Alterações de marcha na Esclerose Múltipla

O deambular é a alteração que mais causa impacto para o paciente. A marcha é qualificada como a principal via de independência do ser humano e está intimamente ligada sua qualidade de vida, uma vez que a deambulação atua na maior parte das atividades de vida diária (AVD) (RINTALA, HAKKINEN, PALTAMAA, 2016; GARG, BUSH, GAPPMAIER, 2016; KOHN *et al*., 2014; NOGUEIRA *et al*., 2009). Um grande número dos indivíduos com EM apresentam influências no padrão da marcha vindas de distúrbios motores, sensitivos e/ou cognitivos (COFRE LIZAMA *et al.*, 2016; COMBER, GALVIN, COOTE, 2016; GARG, BUSH, GAPPMAIER, 2016).

De acordo com o ponto de vista dos pacientes diagnosticados com EM, alterações na visão e na marcha são as mais incapacitantes pois impedem ou restringem suas atividades e sua independência (RAGGI *et al*., 2016; KUST, DETTMERS, 2014; FRAGOSO *et al*., 2010; HEESEN, 2008).

Os pacientes notam essas alterações ainda nos estágios iniciais da patologia ou quando há baixo comprometimento da EM (KALRON et al., 2014; FLEGEL, KNOX, NICKEL, 2012;).

É sabido que há relação entre a qualidade da marcha e queda nos pacientes com EM, onde acredita-se que cerca de 50% desses indivíduos já relataram algum evento de queda no período de 3 a 6 meses, e se aproximando de 80% dentro de 1 ano (NILSAGARD *et al.*, 2009; GUNN *et al.*, 2014; GIANNI *et al.*, 2014; NILSAGARD *et al.*, 2015). A queda é considerada uma grave complicação que pode vir causar um alto número de morbidade e muitas vezes de mortalidade (MOON *et al.*, 2015; WAJDA *et al.*, 2015; ALLALI *et al.,* 2016; NILSAGARD *et al*., 2016;; GUNN *et al*., 2014).

Atualmente, os olhares dos pesquisadores buscam entender as alterações da marcha nesses pacientes, analisando vários aspectos e utilizando diversas ferramentas para avaliação (SOCIE; SOSNOFF, 2013; COFRE LIZAMA et al., 2016; COMBER; GALVIN; COOTE, 2017). Assim têm-se utilizado desde instrumentos simples, como um cronômetro, até sofisticados equipamentos de análise do movimento.

A incapacidade para a marcha, um marco clínico importante, é considerado um indicador primário de progressão da doença (KEUNE et al.,2015). No entanto, entre outros fatores, a função do membro superior e destreza manual, o equilíbrio e

a cognição podem também estar sujeitos a alterações importantes durante a sua evolução (RUDICK, CUTTER, REIGOLD, 2002), aumentando o nível de incapacidade individual e a necessidade de cuidados de saúde e de cuidadores, com impacto negativo a nível social e económico (DUNN, 2010; PIKE *et al.*, 2012).

A EM, pelas limitações físicas, cognitivas e sociais que acarreta, é uma patologia com grande impacto a nível funcional, que requer uma abordagem e intervenção multidisciplinar, com necessidade de recursos e estratégias terapêuticas disponibilizadas pela reabilitação, com o objetivo de promover ganhos funcionais, no sentido de diminuir a restrição à participação, e o consequente aumento da qualidade de vida.

A maioria dos pacientes com DAI tem uma expectativa de vida quase normal. No entanto, alguns pacientes sofrem com formas de autoimunidade graves e progressivas, resistentes a terapias convencionais. O transplante de células tronco hematopoéticas tem sido nos últimos anos uma alternativa terapêutica para esses pacientes (KONDO *et al.,* 2003)

A incapacidade funcional causada pela EM é um dos fatores mais relevantes que impactam negativamente a vida do paciente, dos familiares e também da sociedade, inclusive em suas fases iniciais (JANSSENS *et al*., 2003). A progressão da doença incide diretamente nas habilidades físicas e mentais do paciente necessárias para manter uma vida independente. Além da limitação de sua capacidade funcional e consequentemente da sua independência, há todos os custos do tratamento, que aumentam de acordo com a progressão da doença (HOBERT *et al.,* 2004).

Considerando o exposto acima, pacientes com EM progressiva refratária aos tratamentos convencionais são submetidos ao TCTH para controle da progressão da doença, e avanço da incapacidade funcional, bem como na diminuição do número e da extensão das lesões.

Portanto, neste estudo, foi proposto uma investigação retrospectiva, longitudinal da EDSS e seguimento dos pacientes com EM submetidos ao TCTH. Essa abordagem nos permite a identificação do curso da evolução da capacidade funcional pré e pós procedimento desse grupo de indivíduos bem como seu comprometimento no acompanhamento ambulatorial, uma vez que intervenções precoces são mais efetivas para o paciente e menos oneroso para o sistema de saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Análise crítica da evolução da capacidade funcional, por meio do EDSS, dos pacientes com esclerose múltipla submetidos ao transplante de medula óssea.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar a evolução da capacidade funcional dos pacientes tratados com TCTH por meio do EDSS nos períodos pré-TMO e *follow-up* (após 6 meses, e a cada 1 ano).

Verificar a presença de gadolínio pré e pós-transplante.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo conduzido com o objetivo de realizar uma avaliação crítica da capacidade funcional dos pacientes com EM submetidos ao tratamento com TCTH autólogo ao longo dos anos. Os transplantes foram realizados pela equipe da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC FMRP) no período de maio de 2005 até maio de 2016 e seus dados acompanhados até março de 2019. Esses pacientes realizam periodicamente seguimento ambulatorial com a equipe de TMO e no ambulatório de Doenças Neuromusculares (NEMU) do HC FMRP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o Processo nº HCRP 15503/2005.

3.2 População e amostra

O estudo foi realizado consultando os prontuários de pacientes diagnosticados com EM e internados para realização do TCTH autólogo, material solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) no caso de prontuários físicos e consulta via Sistema HC quando prontuário eletrônico.

Para a seleção dos prontuários, estes deveriam atender aos seguintes critérios descritos no Quadro 1:

Quadro 1 - Critérios seleção dos prontuários

- Prontuários de pacientes diagnosticados com EM e elegíveis ao TCTH autólogo entre os anos de 2005 e 2016;
- Motivo de internação por TCTH autólogo;
- Registro médico periódico no prontuário

Como critérios de inclusão dos pacientes submetidos ao TCTH autólogo, foram incluídos indivíduos de ambos sexos com diagnóstico confirmado de EM, realizado por um médico Neurologista e de acordo com os critérios de McDonald, revisados por *Polman et al.* (2011).

No período proposto para a coleta dos dados (2005 a 2016) foi contabilizado um total de 82 TCTH autólogo em pacientes com EM e feito um *follow-up* observacional até fevereiro de 2019.

3.3 Procedimento para coleta dos dados

Os dados foram coletados a partir dos registros do prontuário no SAME e via Sistema HC.

Para sistematizar os dados, foi elaborado um banco de dados para que pudesse ser coletado as informações contidas nos prontuários, relativas a variáveis populacionais como idade e gênero. Também fora coletado variáveis relacionadas com a patologia de base, como forma clínica da EM, tempo de doença, idade de início dos sintomas. Variáveis sobre o TCTH autólogo, data do procedimento, idade do paciente no TMO, surto em até um ano ou maior que um ano pós procedimento, presença ou não de gadolíneo na RNM pré e pós TMO. Variáveis referentes a funcionalidade do paciente, EDSS pré, 6 meses pós e acompanhamento anual do EDSS podendo chegar até 13 anos pós transplante, se progressão EDSS em até 6 meses ou maior que 6 meses pós transplante; valores em metros do Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) pré TMO e anualmente. Variáveis sobre o desfecho atual do acompanhamento desses pacientes, se permanece ou perdeu seguimento, óbito ou alta.

Após dados coletados, os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a forma clínica apresentada no TMO: EMSP, EMPP e EMRR.

3.4 TCTH

O TCTH envolve a administração de células tronco hematopoéticas, que têm a capacidade de autorrenovação e de originar todos os tipos celulares maduros do sistema hematopoético, imunológico e possivelmente alguns tipos celulares não hematopoéticos (KONDO *et al.,* 2003). O paciente é preparado para o transplante por um tratamento imunossupressor potente, geralmente quimioterapia ou radioterapia, seguido pela infusão de células hematopoéticas autólogas (TCTH autólogo; células coletadas do próprio paciente antes da imunossupressão) ou de células hematopoéticas alogênicas (TCTH alogênico; células coletadas de um

doador compatível) para restaurar o sistema hematopoético e imunológico do paciente rapidamente, evitando citopenias prolongadas (BURT *et al*., 2002; POPAT *et al*., 2005; HOUGH *et al.,* 2005; SYKES & NIKOLIC, 2005).

3.5 Avaliação neurológica

3.5.1 Exame físico neurológico

A avaliação neurológica é realizada rotineiramente por um médico neurologista do NEMU no HC FMRP com vistas à classificação no EDSS (anexo 1).

Como já explicado anteriormente, a escala expandida do estado de incapacidade de *Kurtzke*, é o principal instrumento usado para quantificar e padronizar a incapacidade gerada pela EM. Ela pode variar de 0 a 10 pontos, e seus avanços são de 0,5 pontos de acordo com cada um dos oito sistemas funcionais avaliados: piramidais, cerebelares, tronco encefálico, sensitivos, vesicais e intestinais, visuais e cerebrais. É utilizada internacionalmente, sendo uma ferramenta importante em estudos clínicos (MENDES, 2004; RODRIGUES, 2008).

3.5.2 Avaliação da capacidade funcional

Parte dos pacientes são submetidos a avaliação quantitativa da marcha por meio do Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6), essa avaliação é realizada por um fisioterapeuta. O TC6 é um teste viável e confiável, amplamente utilizado para medir a distância percorrida pelo paciente. (GOLDMAN, ANN MARRIE, COHEN, 2017). É um teste submáximo, de longa distância, fácil aplicação e baixo custo que avalia a fadiga relacionada à função física pela medida da distância total percorrida (DTP) pelo paciente dentro de seis minutos (SAVCI *et al*., 2005; CHETTA *et al.,* 2004; SOLWAY, 2001). O resultado dessa avaliação auxilia o médico neurologista na graduação do paciente no EDSS. Esse teste é realizado em local plano de percurso em linha reta, neste caso, um corredor de 25 metros de comprimento devidamente marcado a cada metro. Os pacientes são orientados a caminharem nesse corredor referenciado, ida e volta, durante o período de 6 minutos, o mais rápido possível e com segurança (SANDROFF *et al.,* 2014).

Para a maioria dos indivíduos, o TC6 é um teste submáximo da capacidade funcional. Grande parte de nossas atividades da vida diária é realizada em níveis submáximos, sendo assim, o TC6 reflete bem a capacidade funcional para as atividades de vida diária.

3.6 Análises estatísticas

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas).

A associação entre grupos e surto pré TMO, surto pós TMO, presença de gadolínio na RNM pré e na RNM pós foram feitas através do teste exato de Fischer.

Para comparações entre os grupos e tempos quanto ao EDSS foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (mais de uma medida para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991). Para as comparações foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais.

As comparações entre os grupos e tempos quanto à marcha foram feitas através da análise de variância (ANOVA).

Todas as análises foram feitas com o auxílio do software SAS 9.2.

Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

4.1.1 População total

Nesse follow-up foram acompanhados retrospectivamente, 82 pacientes diagnosticados com EM e submetidos ao TCTH. A distribuição desses pacientes em relação ao gênero, perfez um total de 71% (58) do sexo feminino e 29% (24) do sexo masculino (Figura 9).

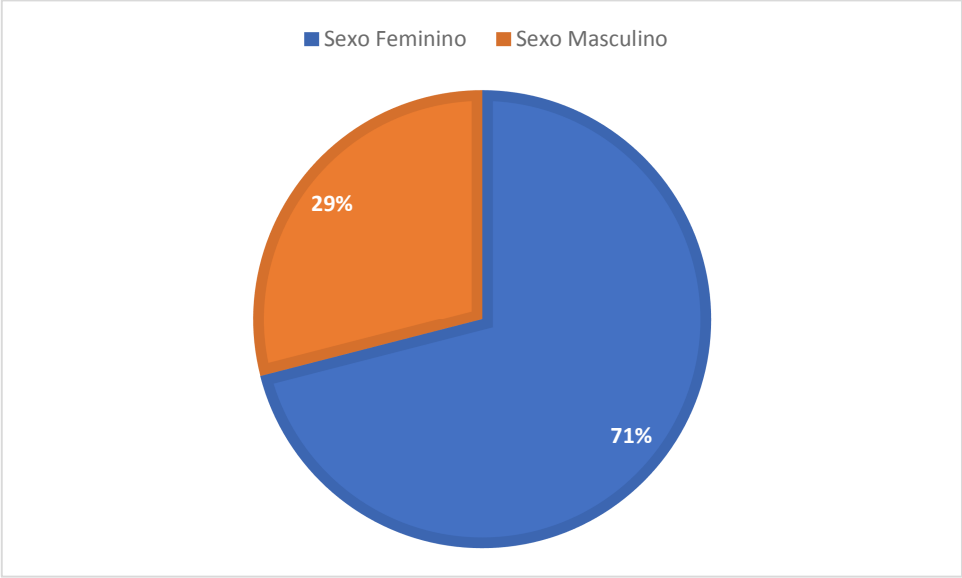

Figura 9 - Gráfico representativo da distribuição da população de pacientes submetidos ao TMO quanto ao gênero.

Apresentaram idade média de 38 anos, sendo a mínima de 16 e a máxima de 61 anos. A idade média para o início dos primeiros sintomas foi de 29 anos, com extremos entre 9 e 55 anos. O tempo de instalação da doença variou entre 0,3 e 31,5 anos com média de 10 anos (Tabela 4).

Tabela 4 - Caracterização dos pacientes submetidos ao TMO segundo a idade no TMO, aos primeiros sintomas e tempo de doença.

	Idade		
	Média	**Mínima**	**Máxima**
TMO	38 (±10,30)	16	61
Primeiros sintomas	29 (±9,93)	9	55
Tempo de Doença (anos)	10 (±6,49)	0,3	31,5

Os valores de média, mínima e máxima da Idade na primeira avaliação, primeiros sintomas e tempo de doença dados em anos.

Na Tabela 5, podemos observar essas variáveis de acordo com o gênero e notamos que os pacientes do sexo masculino acompanhados neste estudo, apresentam os primeiros sintomas com idade superior que as mulheres, e mostraram também menor tempo de doença. A idade no TMO é equivalente.

Tabela 5 - Características das médias e desvio padrão das médias das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o sexo na população com EM submetida ao TMO entre os anos de 2005 a 2016.

	Idade 1os sintomas (anos)	**Idade TMO (anos)**	**Tempo de doença (anos)**
Feminino	28 ± 9,90	38 ±10,24	11 ± 6,58
Masculino	30 ± 10,13	38 ±10,59	9 ± 6,17

Em relação ao número de procedimentos realizados, houve uma média de 6,83 (4,15) transplantes por ano, durante os anos de 2005 a 2016. Observamos que em 2006 e 2009 foram realizados os maiores números de TMO nos pacientes diagnosticados com EM, total de 12 procedimentos em cada um dos anos citados. Já os anos de 2013 e 2015, foi feito apenas 1 TMO em cada ano (Figura 10).

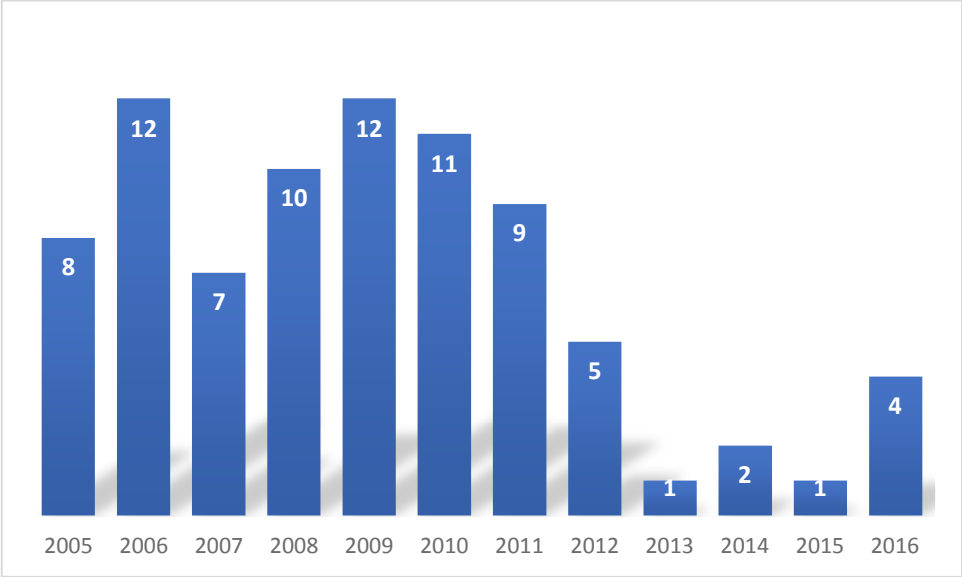

Figura 10 - Gráfico representativo do número de TMO realizados por ano nos pacientes com EM durante os anos de 2005 e 2016.

No que diz respeito a forma clínica, pudemos encontrar em nosso estudo que, dos pacientes com EM transplantados, 67% (55) se enquadravam na forma

secundariamente progressiva, 27% (22) na EMRR e 6% (5) na forma EMPP (Figura 11).

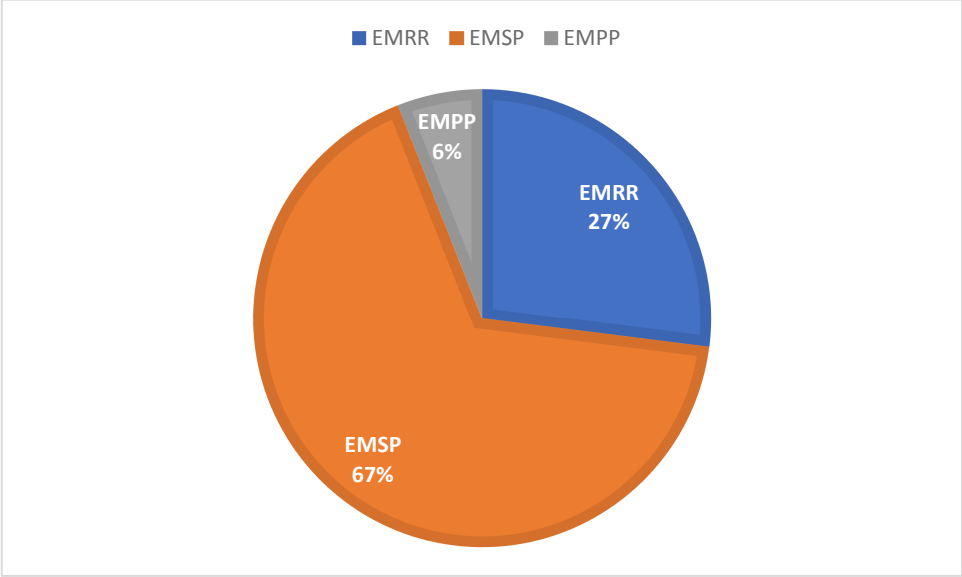

Figura 11 - Gráfico representativo das formas clínicas dos pacientes com EM transplantados no período de 2005 a 2016.

Pudemos observar também que, de acordo com o gênero, o número de mulheres acometidas pela EM é sempre superior ao de homens, independente da sua forma clínica. Encontramos um percentual de mulheres em 60% (3) na EMPP, 76% (42) na EMSP e 59% (13) na EMRR, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Percentual de mulheres e homens com EM de acordo com a forma clínica.

Sexo	Forma Clínica			
	EMPP	**EMSP**	**EMRR**	**Total**
F	3 (60%)	42 (76%)	13 (59%)	58
M	2 (40%)	13 (24%)	9 (41%)	24
Total	5	55	22	82

4.1.2 Grupo EMRR

Na forma EMRR, temos um total de 22 pacientes transplantados, 59% (13) do sexo feminino e 41% (9) do sexo masculino. A forma remitente-recorrente

apresentou média de idade no TMO de 36 (10,43) anos, tempo médio de doença de 10 (7,25) anos e média de primeiros sintomas de 28 (9,85) anos de idade.

Na Tabela 7, podemos observar essas variáveis de acordo com o gênero e notamos que os pacientes do sexo feminino do grupo EMRR acompanhados neste estudo, apresentam os primeiros sintomas e realizam o TMO com mais idade e possuem maior tempo de doença que os homens.

Tabela 7 - Características das médias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMRR.

	Idade 1os sintomas (anos)	**Idade TMO (anos)**	**Tempo de doença (anos)**
Feminino	29 ± 9,63	38 ± 9,98	11 ± 5,97
Masculino	26 ±10,35	33 ±11,07	9 ± 9,05

4.1.3 Grupo EMSP

O grupo EMSP é o que abrange o maior número de pacientes transplantados, uma população de 55 pacientes, 76% (42) são do sexo feminino e 24% (13) do sexo masculino. Apresentaram os primeiros sintomas com média de idade de 28 (9,69) anos, tempo de doença média de 10 (6,45) anos e idade média no TMO de 38 (10,10) anos. Na Tabela 8, podemos observar essas variáveis de acordo com o gênero e notamos que os pacientes do sexo masculino do grupo EMSP acompanhados neste estudo, apresentam os primeiros sintomas e realizam o TMO mais idade que as mulheres, e mostram também menor tempo de doença.

Tabela 8 - Características dasmédias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMSP.

	Idade 1os sintomas (anos)	**Idade TMO (anos)**	**Tempo de doença (anos)**
Feminino	27 ± 9,46	37 ± 10,11	11 ± 7,02
Masculino	32 ± 10,09	40 ±10,06	9 ± 3,97

4.1.4 Grupo EMPP

Na forma EMPP, temos um total de 5 pacientes transplantados, 60% (3) do sexo feminino e 40% (2) do sexo masculino. Esse grupo restrito apresentou média de idade no TMO de 46 (9,78) anos, tempo médio de doença de 8,1 (3,29) anos e média de primeiros sintomas de 28 (9,69) anos de idade.

Na Tabela 9, podemos observar essas variáveis de acordo com o gênero e notamos que os pacientes do sexo masculino do grupo EMPP acompanhados neste estudo, apresentam os primeiros sintomas e realizam o TMO menos idade que as mulheres, e ambos gêneros mostram tempo de doença equivalentes.

Tabela 9 - Características das médias e DPM das variáveis idade dos primeiros sintomas, idade no TMO e tempo de doença de acordo com o gênero no grupo EMPP.

	Idade 1os sintomas (anos)	**Idade TMO (anos)**	**Tempo de doença (anos)**
Feminino	39 ± 13,80	47 ± 12,34	3 ± 1,15
Masculino	37 ± 2,12	44 ± 7,78	3 ± 0,18

4.2 Progressão da Doença e as formas clínicas de EM

Em relação a progressão da doença, quando há alteração de pelo menos 1 ponto no EDSS mantido por, pelo menos, 3 meses, encontramos dados no momento pré TCTH, progressão até 6 meses e maior que 6 meses pós TCTH.

No momento progressão pré TCTH, 93% (76) pacientes encontravam-se em progressão da doença e apenas 7% (6) não. E como podemos observar na Tabela abaixo, 100% dos grupos EMPP (5) e EMSP (55) mostraram estar progredindo. Apenas no grupo EMRR encontramos 27% (6) dos pacientes que não integravam esse curso de avanço da doença (Tabela 10).

Tabela 10 - Progressão Pré TMO de acordo com as formas clínicas de EM

Progressão pré_TMO	**Forma Clínica**			
	EMPP	**EMSP**	**EMRR**	**Total**
Não	0 (0%)	0 (0%)	6 (27,27%)	6
Sim	5 (100%)	55 (100%)	16 (72,73%)	76
Total	5	55	22	82

No momento de progressão da doença até 6 meses pós TCTH, pudemos observar que apenas 10% (8) se mantinham no quadro de progressão, os demais 90% (74) não progrediram nesse período. Como elucidado na tabela abaixo, apenas 10,91% (6) pacientes do grupo EMSP e 9,09% (2) do EMRR apresentaram progressão da doença no período de 6 meses pós TMO (Tabela 11).

Tabela 11 - Progressão 6 meses pós TMO de acordo com suas formas clínicas.

Progressão pós TMO (6m)	Forma Clínica			
	EMPP	**EMSP**	**EMRR**	**Total**
não	5 (100%)	49 (89,09%)	20 (90,91%)	74
sim	0 (0%)	6 (10,91%)	2 (9,09%)	8
Total	5	55	22	82

Quando observamos o momento de progressão maior que 6 meses pós TCTH, 40% (33) dos pacientes apresentaram progressão da doença. De acordo com as formas clínicas da EM, 6 meses pós TCTH, 33,33% (7) EMRR, 44,44% (24) EMSP e 40% (2) EMPP haviam apresentado evolução (Tabela 12).

Tabela 12 - Progressão no período maior que 6 meses pós TCTH de acordo com as formas clínicas de EM.

Progressão_Pós TMO >6m	Forma Clínica			
	EMPP	**EMSP**	**EMRR**	**Total**
não	3 (60%)	30 (55,56%)	14 (66,67%)	47
sim	2 (40%)	24 (44,44%)	7 (33,33%)	33
Total	5	54	21	80

4.3 Surtos e as formas clínicas de EM

No ano que antecedeu o TCTH, pudemos observar que no grupo EMSP 72,22% (39), no EMRR 59,09% (13) e no EMPP 40% (2) pacientes apresentaram histórico de surto. Não havendo associação entre surtos e formas clínicas de EM, como mostra a Tabela 13.

Tabela 13 - Pacientes que apresentaram ou não surto no ano pré TCTH de acordo com suas formas clínicas

Surto ≤ 1ª Pré TMO	Forma Clínica				Valor-p
	EMPP	EMSP	EMRR	Total	
não	3 (60%)	15 (27,78%)	9 (40,91%)	27	
sim	2 (40%)	39 (72,22%)	13 (59,09%)	54	0,21
Total	5	54	22	81	

Na Tabela 14, apresentamos os dados referentes ao histórico de pelo menos um surto no período pós TCTH, e em nossos achados apenas a forma EMSP apresentou relato de surto em 9,8% (5) dos pacientes nesse período.

Tabela 14 - Pacientes que apresentaram ou não surto no período pós TCTH de acordo com suas formas clínicas

1º Surto Pós TMO	Forma Clínica				Valor-p
	EMPP	EMSP	EMRR	Total	
não	5 (100%)	46 (90,2%)	20 (100%)	71	
sim	0 (0%)	5 (9,8%)	0 (0%)	5	0,52
Total	5	51	20	76	

4.4 EDSS x Evolução média da EDSS

Quando observamos a média da EDDS ao longo dos anos, notamos que os pacientes com EMRR até o sexto ano pós TCTH apresenta uma variação média menor que 0,50 ponto. Do sexto ano em diante, há um aumento na pontuação da EDSS até o décimo segundo ano, atingindo a média de 5,75 ± 1,06 pontos. Dentre as três formas clínicas de EM, a EMRR é a que apresenta a menor pontuação média da EDSS. As formas EMSP e a EMPP, no grupo avaliado, partem do mesmo escore médio no período pré TMO, entretanto os pacientes EMSP mantém médias das pontuações muito semelhante durante todo o período avaliado, demonstrando ter um curso mais lentificado e sugerindo discreta melhora a partir do nono ano. Já os pacientes EMPP, demonstram um curso mais agressivo em relação a pontuação média da incapacidade segundo a EDSS, há uma piora progressiva durante todo o período avaliado (Figura 12 e Tabela 15).

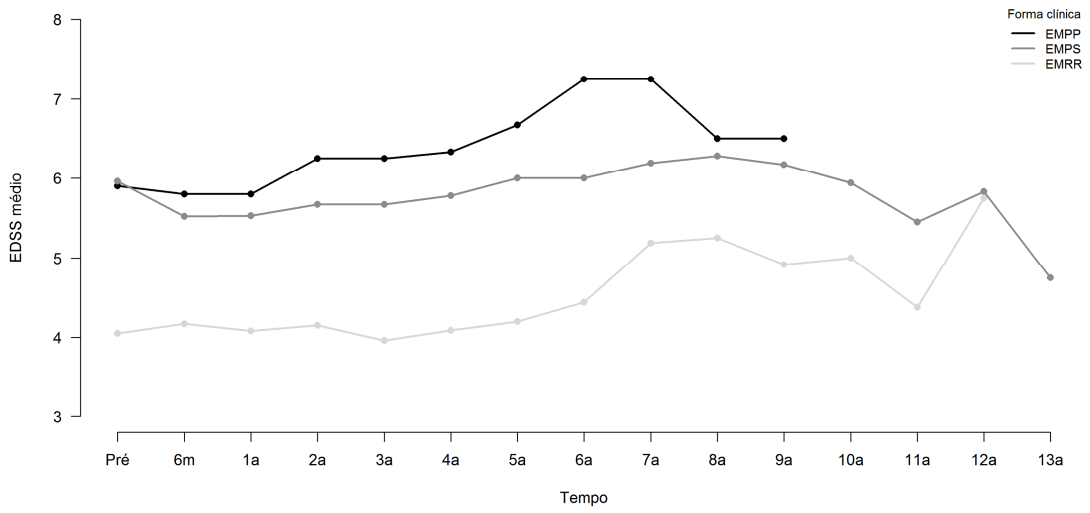

Figura 12 - Gráfico do Comportamento médio ao longo dos anos dos pacientes com EM de acordo com a forma clínica.

Tabela 15 - Tabela da evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes no período pré, 6 meses pós e anual até 13 ano pós TCTH

	Tempo														
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**	**10a**	**11a**	**12a**	**13a**
EDSS EMSP															
Média	5,96	5,52	5,53	5,67	5,67	5,78	6,00	6,00	6,19	6,28	6,17	5,94	5,45	5,83	4,75
DPM	0,69	1,09	1,14	1,21	1,33	1,56	1,21	1,35	1,39	1,47	1,49	1,63	1,80	1,44	2,47
Mínimo	3,50	2,50	2,50	2,50	2,00	2,00	2,00	2,50	2,00	1,00	1,50	1,50	1,50	3,00	3,00
Máximo	7,00	7,50	7,50	8,00	8,50	9,50	7,50	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	7,50	7,00	6,50
N	55	55	54	51	46	32	31	30	27	25	24	17	11	6	2
EDSS EMRR															
Média	4,05	4,17	4,08	4,15	3,96	4,09	4,20	4,44	5,19	5,25	4,92	5,00	4,38	5,75	-
DPM	1,32	1,24	1,33	1,41	1,70	1,74	1,96	2,31	2,05	1,92	1,59	1,52	1,49	1,06	-
Mínimo	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50	3,00	3,00	3,00	5,00	-
Máximo	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	7,00	7,50	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	-
N	21	21	20	17	14	11	10	8	8	6	6	6	4	2	-
EDSS EMPP															
Média	5,90	5,80	5,80	6,25	6,25	6,33	6,67	7,25	7,25	6,50	6,50	-	-	-	-
DPM	1,08	1,04	1,04	0,29	1,04	1,04	0,76	0,96	0,96	-	-	-	-	-	-
Mínimo	4,00	4,00	4,00	6,00	5,00	5,50	6,00	6,50	6,50	6,50	6,50	-	-	-	-
Máximo	6,50	6,50	6,50	6,50	7,50	7,50	7,50	8,50	8,50	6,50	6,50	-	-	-	-
N	5	5	5	4	4	3	3	4	4	1	1	-	-	-	-

DPM: desvio padrão da média; N: número de pacientes

4.5 Evolução do EDSS x Tempo

Para as comparações EDSS x Tempo, devido ao tamanho dos dados, apresentamos nas tabelas a seguir apenas os valores com nível de significância igual ou menor a 5%. A tabela contendo todos os dados rodados encontram-se no Anexo 2 deste trabalho.

Para os pacientes EMPP, encontramos valores com nível de significância do tempo pré para seis e sete anos de seguimento e quando comparamos os tempos 6 meses e um ano pós transplante com cinco, seis e sete anos de acompanhamento. E quanto maior o tempo de seguimento, mais alta a diferença estimada (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMPP

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMPP (pré) vs EMPP (6a)	-1,45	<0,01	-2,41	-0,49
EMPP (pré) vs EMPP (7a)	-1,45	<0,01	-2,41	-0,49
EMPP (6m) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,23	-0,12
EMPP (6m) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (6m) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (1a) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,23	-0,12
EMPP (1a) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (1a) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59

Na tabela a seguir, podemos observar que os pacientes EMRR mostram diferenças significativas a partir do sétimo ano em todos os períodos usados como referência. Entretanto, com diferenças estimadas menores quando utilizamos o quarto e quinto anos pós TCTH como referência (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMRR (pré) vs EMRR (7a)	-1,07	<0,01	-1,68	-0,45
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-1,38	<0,01	-2,07	-0,70
EMRR (pré) vs EMRR (9a)	-1,18	<0,01	-1,86	-0,50
EMRR (pré) vs EMRR (10a)	-1,26	<0,01	-1,95	-0,58
EMRR (pré) vs EMRR (11a)	-1,02	0,01	-1,83	-0,21
EMRR (pré) vs EMRR (12a)	-1,59	<0,01	-2,68	-0,50
EMRR (6m) vs EMRR (7a)	-1,01	<0,01	-1,62	-0,40
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-1,33	<0,01	-2,01	-0,65
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,13	<0,01	-1,81	-0,44
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,21	<0,01	-1,89	-0,53
EMRR (6m) vs EMRR (11a)	-0,97	0,02	-1,77	-0,16
EMRR (6m) vs EMRR (12a)	-1,54	<0,01	-2,62	-0,45
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-1,03	<0,01	-1,64	-0,41
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,35	<0,01	-2,03	-0,66
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,14	<0,01	-1,83	-0,46
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,23	<0,01	-1,91	-0,54
EMRR (1a) vs EMRR (11a)	-0,98	0,02	-1,79	-0,17
EMRR (1a) vs EMRR (12a)	-1,55	<0,01	-2,64	-0,46
EMRR (2a) vs EMRR (7a)	-1,05	<0,01	-1,67	-0,42
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-1,37	<0,01	-2,06	-0,67
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,16	<0,01	-1,86	-0,46
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,24	<0,01	-1,94	-0,55
EMRR (2a) vs EMRR (11a)	-1,00	0,02	-1,82	-0,18
EMRR (2a) vs EMRR (12a)	-1,57	<0,01	-2,67	-0,47
EMRR (3a) vs EMRR (7a)	-1,14	<0,01	-1,78	-0,49
EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,46	<0,01	-2,17	-0,74
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,25	<0,01	-1,97	-0,54
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,34	<0,01	-2,05	-0,62
EMRR (3a) vs EMRR (11a)	-1,09	0,01	-1,93	-0,26
EMRR (3a) vs EMRR (12a)	-1,66	<0,01	-2,77	-0,55
EMRR (4a) vs EMRR (7a)	-0,87	0,01	-1,54	-0,20
EMRR (4a) vs EMRR (8a)	-1,19	<0,01	-1,93	-0,45
EMRR (4a) vs EMRR (9a)	-0,99	<0,01	-1,72	-0,25
EMRR (4a) vs EMRR (10a)	-1,07	<0,01	-1,81	-0,33
EMRR (4a) vs EMRR (12a)	-1,40	0,01	-2,52	-0,27
EMRR (5a) vs EMRR (7a)	-0,67	0,05	-1,35	0,00
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-0,99	<0,01	-1,73	-0,25
EMRR (5a) vs EMRR (9a)	-0,79	0,04	-1,53	-0,05
EMRR (5a) vs EMRR (10a)	-0,87	0,02	-1,61	-0,13
EMRR (5a) vs EMRR (12a)	-1,20	0,04	-2,32	-0,07
EMRR (6a) vs EMRR (8a)	-0,84	0,03	-1,61	-0,06

Os pacientes EMSP foram os que obtiveram as menores diferenças estimadas. Ao observar os tempos de referência, 6 meses e 1 ano pós transplante, nota-se que eles começam a progredir mais cedo, a partir do quinto ano, comparado as demais formas clínicas. E do segundo ano pós TCTH em diante, a progressão se dá a partir do sexto ano de acompanhamento (Tabela 18).

Tabela 18 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMSP (pré) vs EMSP (6m)	0,45	<0,01	0,18	0,72
EMSP (pré) vs EMSP (1a)	0,43	<0,01	0,16	0,70
EMSP (pré) vs EMSP (2a)	0,29	0,04	0,01	0,56
EMSP (pré) vs EMSP (3a)	0,29	0,04	0,01	0,58
EMSP (6m) vs EMSP (5a)	-0,41	0,01	-0,74	-0,09
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,53	<0,01	-0,86	-0,21
EMSP (6m) vs EMSP (7a)	-0,66	<0,01	-1,00	-0,32
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,76	<0,01	-1,11	-0,41
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,70	<0,01	-1,06	-0,34
EMSP (6m) vs EMSP (10a)	-0,60	<0,01	-1,01	-0,19
EMSP (6m) vs EMSP (11a)	-0,48	0,05	-0,97	0,00
EMSP (6m) vs EMSP (12a)	-0,89	<0,01	-1,53	-0,26
EMSP (1a) vs EMSP (5a)	-0,40	0,02	-0,73	-0,07
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,52	<0,01	-0,85	-0,19
EMSP (1a) vs EMSP (7a)	-0,64	<0,01	-0,99	-0,30
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,75	<0,01	-1,10	-0,40
EMSP (1a) vs EMSP (9a)	-0,69	<0,01	-1,04	-0,33
EMSP (1a) vs EMSP (10a)	-0,59	<0,01	-0,99	-0,18
EMSP (1a) vs EMSP (12a)	-0,88	<0,01	-1,51	-0,25
EMSP (2a) vs EMSP (6a)	-0,38	0,03	-0,71	-0,04
EMSP (2a) vs EMSP (7a)	-0,50	<0,01	-0,84	-0,15
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,60	<0,01	-0,96	-0,25
EMSP (2a) vs EMSP (9a)	-0,54	<0,01	-0,90	-0,18
EMSP (2a) vs EMSP (10a)	-0,44	0,03	-0,85	-0,03
EMSP (2a) vs EMSP (12a)	-0,74	0,02	-1,37	-0,10
EMSP (3a) vs EMSP (6a)	-0,38	0,03	-0,72	-0,05
EMSP (3a) vs EMSP (7a)	-0,51	<0,01	-0,86	-0,16
EMSP (3a) vs EMSP (8a)	-0,61	<0,01	-0,97	-0,25
EMSP (3a) vs EMSP (9a)	-0,55	<0,01	-0,91	-0,19
EMSP (3a) vs EMSP (10a)	-0,45	0,03	-0,86	-0,04
EMSP (3a) vs EMSP (12a)	-0,74	0,02	-1,38	-0,11
EMSP (4a) vs EMSP (7a)	-0,42	0,03	-0,80	-0,05
EMSP (4a) vs EMSP (8a)	-0,53	<0,01	-0,91	-0,14
EMSP (4a) vs EMSP (9a)	-0,47	0,02	-0,85	-0,08
EMSP (4a) vs EMSP (12a)	-0,66	0,05	-1,31	-0,01

4.6 Presença de gadolínio na RNM e as formas clínicas de EM

A presença de realce ao gadolínio (Gad+) à RNM, nos mostra que a EM está em um quadro mais inflamatório em relação aos exames de imagem em que não há a presença de realce ao gadolínio (Gad-).

Na RNM, no período de até um ano pré TCTH, encontramos Gad+ em 48% (24) EMSP e 50%(7) EMRR. A forma EMPP não apresentou realce ao gadolínio no período. Também não há associação entre as formas clínicas (Tabela 19).

Tabela 19 - Comparação das formas clínicas e a presença de realce ao gadolínio na RNM pré TCTH.

RNM Gad+ ≤1ª Pré TCTH	Forma Clínica				Valor-p
	EMPP	EMSP	EMRR	Total	
não	5 (100%)	26 (52%)	7 (50%)	38	0,11
sim	0 (0%)	24 (48%)	7 (50%)	31	
Total	5	50	14	69	

Ao observamos Gad+ pós TCTH, apenas 11,11% (6) dos pacientes EMSP apresenta realce ao gadolínio no período (Tabela 20).

Tabela 20 - Comparação das formas clínicas e a presença de realce ao gadolínio na RNM pós TCTH

RNM Gad+ Pós TCTH	Forma Clínica				Valor-p
	EMPP	EMSP	EMRR	Total	
não	5 (100%)	48 (88,89%)	15 (100%)	68	0,56
sim	0 (0%)	6 (11,11%)	0 (0%)	6	
Total	5	54	15	74	

4.7 Gadolínio pré TMO x Evolução Média da EDSS

Os pacientes da forma clínica EMSP com Gad+, obtiveram discreta melhora na pontuação da EDSS do momento pré até 1 ano pós TMO, partiram de um escore de 5,94 ± 0,61 pontos e chegaram a 5,33 ± 1,13. Do primeiro ao quinto ano, em constante ascensão, atingiu a média de 6,25±0,66, deste ponto até ao décimo

primeiro ano manteve constância na pontuação com uma discreta queda no décimo segundo ano 6,25±0,35. Os pacientes EMSP com Gad-, apresentaram alguma melhora do período pré para 1 ano pós TCTH, de 6,06±0,71 a 5,68±1,22 pontos respectivamente. Do primeiro ao oitavo ano mantiveram a pontuação com discretas alterações e a partir do oitavo ano, progrediu com melhora da média da EDSS chegando a 4,75± 2,47 pontos (Figura 13 e Tabela 21).

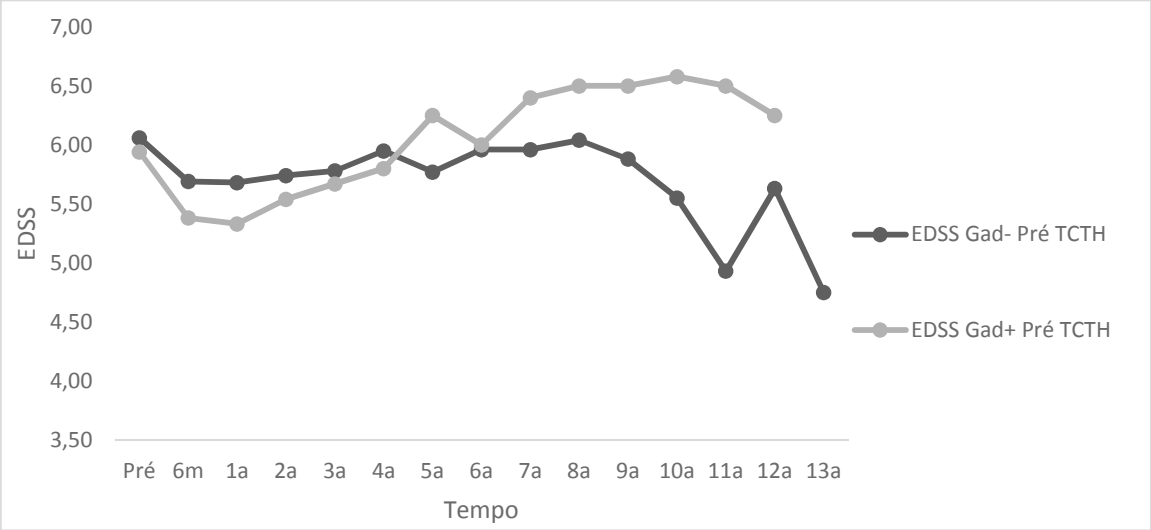

Figura 13 - Comportamento médio da EDSS nos pacientes EMSP com e sem realce ao gadolínio do período pré TCTH

Tabela 21 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMSP que apresentaram ou não realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 13 ano pós TCTH

	Tempo														
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**	**10a**	**11a**	**12a**	**13a**
EDSS com Gad- Pré TCTH															
Média	6,06	5,69	5,68	5,74	5,78	5,95	5,77	5,96	5,96	6,04	5,88	5,55	4,93	5,63	4,75
DP	0,71	1,14	1,22	1,36	1,38	1,55	1,64	1,56	1,79	1,95	1,83	1,96	2,03	1,80	2,47
Mínimo	3,50	2,50	3,00	3,50	3,50	3,00	2,00	3,00	2,00	1,00	1,50	1,50	1,50	3,00	3,00
Máximo	7,00	7,50	7,50	8,00	8,50	9,50	7,50	8,00	8,00	7,50	7,50	7,50	7,00	7,00	6,50
N	26	26	25	23	23	19	15	14	14	13	13	10	7	4	2
EDSS com Gad+ Pré TCTH															
Média	5,94	5,38	5,33	5,54	5,67	5,80	6,25	6,00	6,40	6,50	6,50	6,58	6,50	6,25	-
DP	0,61	1,08	1,13	1,18	1,19	1,36	0,66	1,31	0,81	0,62	1,00	0,86	1,00	0,35	-
Mínimo	4,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	4,50	2,50	4,50	6,00	4,50	5,50	5,50	6,00	-
Máximo	6,50	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,50	7,50	8,00	8,00	8,00	7,50	6,50	-
N	24	24	24	23	18	10	12	13	10	10	8	6	3	2	-

A evolução média do EDSS nos pacientes EMRR Gad+ se mostrou em declínio até o quarto ano pós procedimento, partindo da média 4,00 ± 0,65 no pré TMO chegando a 3,38±0,85. Após esse período, o escore da EDSS progride alcançando 5,0 ± 1,41 pontos no nono ano. No décimo primeiro ano, há um novo declínio com pontuação de 4,0 na EDSS. Já os pacientes Gad-, apresentaram um comportamento diferente na evolução média da EDSS, nos primeiros três anos houve uma oscilação seguida de um aumento da pontuação, partindo de 3,86± 1,57 no pré TMO e alcançando 4,90± 1,56 no quarto ano. Do quarto ao sexto ano houve pouca variação na média, voltando a aumentar do sexto ao oitavo ano, chegando a média de 6,50 pontos. Após uma segunda oscilação entre oitavo e décimo primeiro ano, finaliza a evolução média da EDSS em 5,75± 1,06 (Figura 14 e Tabela 22).

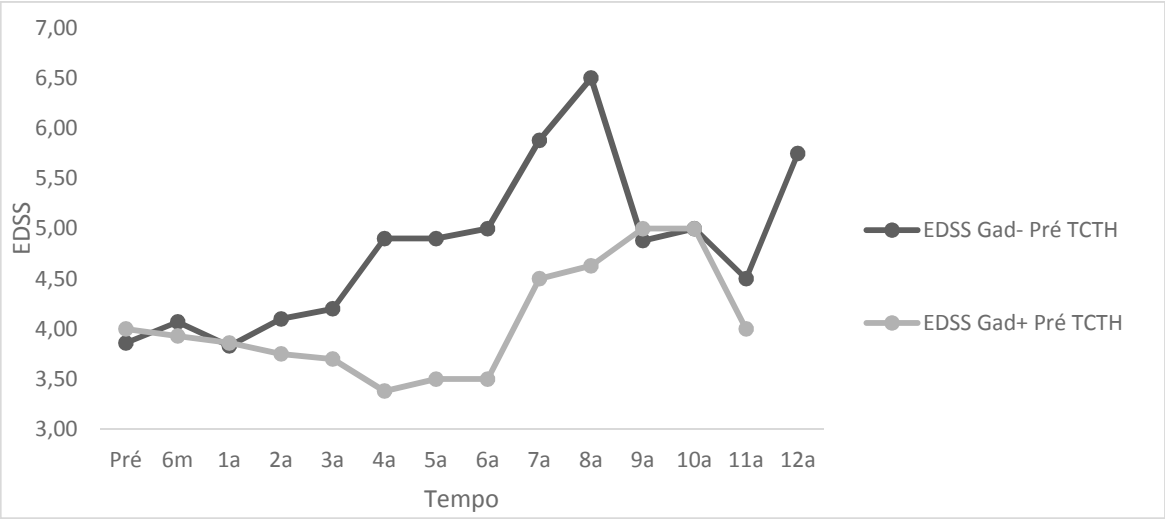

Figura 14 - Comportamento médio da EDSS nos pacientes EMRR com e sem realce ao gadolínio do período pré TCTH

Tabela 22 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMRR que apresentaram ou não realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 12 ano pós TCTH

	Tempo													
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**	**10a**	**11a**	**12a**
EDSS com Gad- Pré TMO														
Média	3,86	4,07	3,83	4,10	4,20	4,90	4,90	5,00	5,88	6,50	4,88	5,00	4,50	5,75
DP	1,57	1,54	1,57	1,56	1,60	1,56	2,16	2,26	1,70	0,00	1,89	1,78	1,80	1,06
Mínimo	2,00	2,00	2,00	2,50	2,00	2,50	1,50	1,50	3,50	6,50	3,00	3,00	3,00	5,00
Máximo	6,00	6,00	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50	7,00	7,50	6,50	6,50	6,50	6,50	6,50
N	7	7	6	5	5	5	5	5	4	2	4	4	3	2
EDSS com Gad+ Pré TMO														
Média	4,00	3,93	3,86	3,75	3,70	3,38	3,50	3,50	4,50	4,63	5,00	5,00	4,00	-
DP	0,65	0,98	1,11	1,33	1,48	0,85	1,66	2,50	2,38	2,14	1,41	1,41	-	-
Mínimo	3,00	2,50	2,00	2,00	2,00	2,50	1,00	1,00	1,00	1,50	4,00	4,00	4,00	-
Máximo	5,00	5,50	5,50	6,00	6,00	4,50	5,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	4,00	-
N	7	7	7	6	5	4	5	3	4	4	2	2	1	-

Diferente das duas outras formas clínicas já descritas, todos os pacientes EMPP apresentaram Gad- à RNM. Mesmo com uma discreta melhora da média da EDSS no período pré para um ano pós TMO, a pontuação varia de 5,80 ± 1,04 no 1 ano pós transplante e atinge 6,50 pontos no nono ano de evolução da doença (Tabela 23).

Tabela 23 - Evolução média, MDP, mínimo e máximo da EDSS e número de pacientes EMPP que não apresentaram realce ao gadolínio na RNM no período pré, 6 meses pós e anual até 9 ano pós TCTH

	Tempo										
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**
EDSS com Gad- Pré TMO											
Média	5,90	5,80	5,80	6,25	6,25	6,33	6,67	7,25	7,25	6,50	6,50
DP	1,08	1,04	1,04	0,29	1,04	1,04	0,76	0,96	0,96	-	-
Mínimo	4,00	4,00	4,00	6,00	5,00	5,50	6,00	6,50	6,50	6,50	6,50
Máximo	6,50	6,50	6,50	6,50	7,50	7,50	7,50	8,50	8,50	6,50	6,50
N	5	5	5	4	4	3	3	4	4	1	1

Na figura abaixo podemos observar o comportamento da média da EDSS em cada uma das três formas clínicas da EM, subdivididos em Gad+, com realce, e Gad-, sem realce à RNM. A despeito do que fora mencionado no item 4.5 deste trabalho (Figura 15).

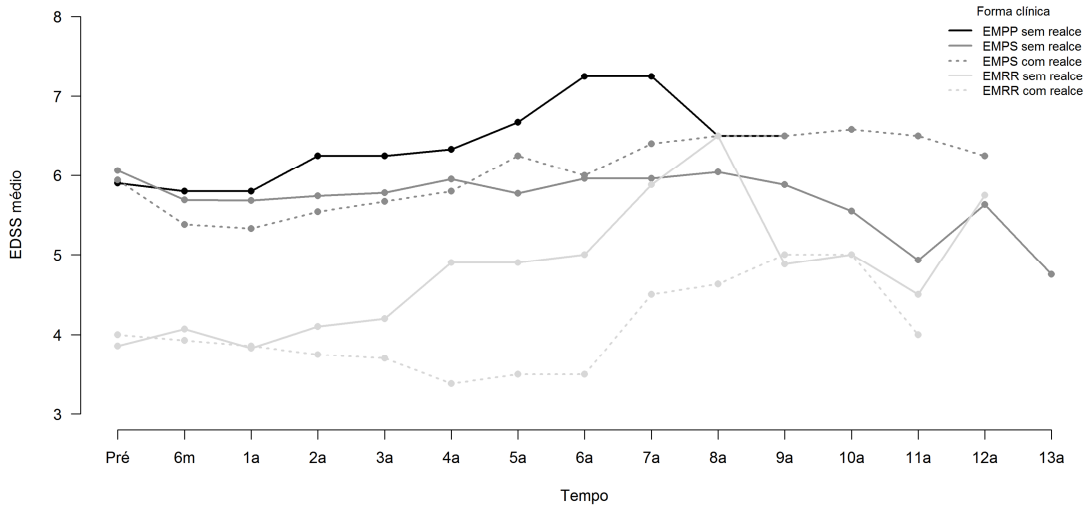

Figura 15 - Comparação do comportamento médio da EDSS nos pacientes EMRR, EMSP e EMPP com e sem realce gadolínio do período pré TCTH

4.8 Gadolínio x EDSS x Tempo

Para as comparações EDSS x Tempo, devido ao tamanho dos dados, apresentamos nas tabelas a seguir apenas os valores com nível de significância igual ou menor a 5%. A tabela contendo todos os dados rodados encontram-se no Anexo 2 deste trabalho.

4.8.1 EMRR

Pudemos observar nos pacientes EMRR que apresentaram Gad+ no tempo menor ou igual a 1 ano pré transplante, dados significativos de progressão da doença a partir do oitavo ano pós TCTH. E, a partir do quinto ano de referência, não obtivemos nenhum resultado significativo (Tabela 24).

Tabela 24 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR Gad+ pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-0,92	0,05	-1,82	-0,02
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-0,99	0,03	-1,89	-0,09
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,20	0,04	-2,36	-0,03
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,20	0,04	-2,36	-0,03
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-0,94	0,04	-1,84	-0,03
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,06	0,02	-1,96	-0,16
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,27	0,03	-2,43	-0,10
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,27	0,03	-2,43	-0,10
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-1,08	0,02	-2,00	-0,17
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,29	0,03	-2,47	-0,11
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,29	0,03	-2,47	-0,11
EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,07	0,03	-2,03	-0,10
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,28	0,04	-2,48	-0,07
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,28	0,04	-2,48	-0,07
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-1,00	0,04	-1,95	-0,05
EMRR (5a) vs EMRR (9a)	-1,21	0,05	-2,41	-0,01
EMRR (5a) vs EMRR (10a)	-1,21	0,05	-2,41	-0,01
EMRR (5a) vs EMRR (11a)	-1,00	0,22	-2,59	0,60

Para a mesma forma clínica, com Gad- no mesmo período, observamos valores com significância a partir do quarto ano quando a referência é a EDSS pré transplante, e a partir do sexto ano para as referências de 6 meses a 2 anos. A partir do terceiro ano de referência, encontramos valores com níveis significativos 7 anos pós TCTH (Tabela 25).

Tabela 25 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR Gad- pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMRR (pré) vs EMRR (4a)	-0,98	0,02	-1,82	-0,14
EMRR (pré) vs EMRR (5a)	-1,00	0,02	-1,84	-0,17
EMRR (pré) vs EMRR (6a)	-1,10	0,01	-1,94	-0,27
EMRR (pré) vs EMRR (7a)	-1,47	<0,01	-2,37	-0,57
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-2,23	<0,01	-3,39	-1,07
EMRR (pré) vs EMRR (9a)	-1,47	<0,01	-2,37	-0,57
EMRR (pré) vs EMRR (10a)	-1,59	<0,01	-2,50	-0,69
EMRR (pré) vs EMRR (11a)	-1,35	<0,01	-2,35	-0,35
EMRR (pré) vs EMRR (12a)	-1,95	<0,01	-3,11	-0,79
EMRR (6m) vs EMRR (6a)	-0,89	0,04	-1,73	-0,05
EMRR (6m) vs EMRR (7a)	-1,25	<0,01	-2,16	-0,35
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-2,01	<0,01	-3,17	-0,85
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,26	<0,01	-2,16	-0,35
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,38	<0,01	-2,28	-0,48
EMRR (6m) vs EMRR (11a)	-1,14	0,03	-2,13	-0,14
EMRR (6m) vs EMRR (12a)	-1,74	<0,01	-2,90	-0,58
EMRR (1a) vs EMRR (6a)	-0,85	0,05	-1,70	0,01
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-1,21	<0,01	-2,13	-0,29
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,97	<0,01	-3,14	-0,80
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,21	<0,01	-2,13	-0,29
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,34	<0,01	-2,25	-0,42
EMRR (1a) vs EMRR (11a)	-1,09	0,03	-2,10	-0,08
EMRR (1a) vs EMRR (12a)	-1,69	<0,01	-2,87	-0,52
EMRR (2a) vs EMRR (6a)	-0,92	0,04	-1,83	-0,02
EMRR (2a) vs EMRR (7a)	-1,29	<0,01	-2,24	-0,34
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-2,05	<0,01	-3,24	-0,85
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,29	<0,01	-2,25	-0,33
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,41	<0,01	-2,38	-0,45
EMRR (2a) vs EMRR (11a)	-1,17	0,03	-2,23	-0,11
EMRR (2a) vs EMRR (12a)	-1,77	<0,01	-2,97	-0,57
EMRR (3a) vs EMRR (7a)	-1,19	0,01	-2,14	-0,24
EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,95	<0,01	-3,14	-0,75
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,19	0,02	-2,15	-0,23
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,31	<0,01	-2,28	-0,35
EMRR (3a) vs EMRR (11a)	-1,07	0,05	-2,13	-0,01
EMRR (3a) vs EMRR (12a)	-1,67	<0,01	-2,87	-0,47
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-1,22	0,05	-2,42	-0,03

4.8.2 EMSP

Para os pacientes secundariamente progressivos com Gad-, há dados significativos a partir do sexto ano pós transplante, tendo como referência os períodos de 6 meses, 1 e 2 anos pós TCTH (Tabela 26).

Tabela 26 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP Gad- pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,49	0,04	-0,97	-0,02
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,57	0,02	-1,06	-0,08
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,45	0,07	-0,94	0,03
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,50	0,04	-0,98	-0,02
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,58	0,02	-1,07	-0,09
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,49	0,05	-0,99	0,01

Os que apresentaram Gad+, observamos que nas referências 6 meses e 1 ano pós transplante, há dados de progressão da EDSS com significância a partir do quinto ano. Nos períodos de referência, 2 e 3 anos, os valores significativos aparecem a partir do sétimo ano pós TCTH. Após o terceiro ano de referência, não encontramos outros dados relevantes nas comparações (Tabela 27).

Tabela 27 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMSP Gad+ pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMSP (pré) vs EMSP (6m)	0,56	<0,01	0,16	0,97
EMSP (pré) vs EMSP (1a)	0,60	<0,01	0,20	1,01
EMSP (pré) vs EMSP (2a)	0,42	0,05	0,00	0,83
EMSP (pré) vs EMSP (3a)	0,30	0,18	-0,14	0,75
EMSP (6m) vs EMSP (5a)	-0,57	0,03	-1,08	-0,06
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,50	0,05	-1,00	-0,01
EMSP (6m) vs EMSP (7a)	-0,86	<0,01	-1,40	-0,31
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,82	<0,01	-1,37	-0,28
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,88	<0,01	-1,48	-0,29
EMSP (6m) vs EMSP (10a)	-0,94	<0,01	-1,60	-0,28
EMSP (6m) vs EMSP (11a)	-1,07	0,02	-1,97	-0,18
EMSP (6m) vs EMSP (12a)	-1,33	0,02	-2,40	-0,26
EMSP (1a) vs EMSP (5a)	-0,61	0,02	-1,12	-0,10
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,55	0,03	-1,04	-0,05
EMSP (1a) vs EMSP (7a)	-0,90	<0,01	-1,44	-0,35
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,87	<0,01	-1,41	-0,32
EMSP (1a) vs EMSP (9a)	-0,92	<0,01	-1,52	-0,33
EMSP (1a) vs EMSP (10a)	-0,98	<0,01	-1,65	-0,32
EMSP (1a) vs EMSP (11a)	-1,12	0,01	-2,01	-0,22
EMSP (1a) vs EMSP (12a)	-1,37	0,01	-2,45	-0,30
EMSP (2a) vs EMSP (7a)	-0,71	0,01	-1,26	-0,16
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,68	0,02	-1,22	-0,13
EMSP (2a) vs EMSP (9a)	-0,73	0,02	-1,33	-0,14
EMSP (2a) vs EMSP (10a)	-0,79	0,02	-1,46	-0,13
EMSP (2a) vs EMSP (11a)	-0,93	0,04	-1,82	-0,03
EMSP (2a) vs EMSP (12a)	-1,18	0,03	-2,26	-0,11
EMSP (3a) vs EMSP (7a)	-0,59	0,04	-1,16	-0,03
EMSP (3a) vs EMSP (8a)	-0,56	0,05	-1,13	0,00
EMSP (3a) vs EMSP (9a)	-0,62	0,05	-1,23	-0,01
EMSP (3a) vs EMSP (10a)	-0,68	0,05	-1,36	0,00
EMSP (3a) vs EMSP (12a)	-1,07	0,05	-2,15	0,01

4.8.3 EMPP

Os pacientes EMPP apresentaram apenas dados relativos ao Gad-. Dados com significância referentes a progressão da EDSS surgiram do quinto ao sétimo ano pós TCTH nos seguintes períodos de referência: pré transplante, 6 meses e 1 ano pós transplante (Tabela 28).

Tabela 28 - Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMPP Gad- pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMPP (pré) vs EMPP (5a)	-1,08	0,04	-2,12	-0,03
EMPP (pré) vs EMPP (6a)	-1,45	<0,01	-2,40	-0,50
EMPP (pré) vs EMPP (7a)	-1,45	<0,01	-2,40	-0,50
EMPP (6m) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,22	-0,13
EMPP (6m) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (6m) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (1a) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,22	-0,13
EMPP (1a) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (1a) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60

4.9 Marcha

Os dados relativos aos testes de marcha dos pacientes com EM submetidos ao TCTH serão apresentados de forma descritiva devido ao pequeno número de avaliações encontradas.

4.9.1 EMSP

Dos 55 pacientes desta forma clínica, apenas 38 possuíam algum dado referente a deambulação, em sua grande maioria há uma única avaliação da marcha durante todo o período em que o paciente foi acompanhado.

Dos que apresentavam deambulação, 11 utilizavam dispositivo de apoio unilateral e 6 necessitavam de apoio bilateral apara se locomover de forma independente. Do total de pacientes, 7 possuíam no prontuário a informação de ter

evoluído para cadeira de rodas, sendo 6 a partir do sexto ano pós TCTH e 1 no segundo ano pós procedimento. A tabela abaixo nos mostra 8 pacientes EMSP que apresentaram, pelo menos, três avaliações da marcha durante o período (Tabela 29).

Tabela 29 - Distância percorrida, em metros, em diferentes períodos de avaliação da marcha por meio do TC6 em pacientes EMSP.

	Tempo												
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**	**10a**	**11a**
	Distância percorrida (metros)												
Paciente 1	-	-	-	328	297	-	-	328	-	-	-	-	-
Paciente 2	25	-	-	-	-	25	20	-	-	-	-	-	-
Paciente 3	-	-	-	-	68	57	-	68	-	-	-	-	-
Paciente 4	167	320	-	-	-	260	-	150	16	CR	-	-	-
Paciente 5	-	-	-	-	-	152	150	106	8	-	-	-	-
Paciente 6	-	-	-	-	-	234	-	-	-	100	80	42	19
Paciente 7	225	260	-	-	160	195	-	-	192	-	-	-	-
Paciente 8	251	-	-	-	140	-	-	-	CR	-	-	-	-

CR: cadeira de rodas

4.9.2 EMRR

Podemos observar que 16 dos 22 pacientes que englobam essa forma clínica de EM, apresentavam ao menos uma avaliação da marcha. Dos que apresentavam, 3 faziam uso de apoio unilateral para deambular, sendo que 1 deles evoluiu para cadeira de rodas. A tabela abaixo nos mostra 4 pacientes EMRR que apresentaram, pelo menos, três avaliações da marcha durante o período (Tabela 30).

Tabela 30 - Distância percorrida, em metros, em diferentes períodos de avaliação da marcha por meio do TC6 em pacientes EMRR

	Tempo										
	Pré	**6m**	**1a**	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**	**7a**	**8a**	**9a**
	Distância percorrida (metros)										
Paciente 1	-	-	-	302	-	-	-	-	120	81	75
Paciente 2	-	337	350	-	432	520	-	-	-	-	-
Paciente 3	-	229	175	104	-	-	-	-	-	-	-
Paciente 4	-	339	-	-	-	-	360	388	286	246	-

4.9.3 EMPP

Apenas com 5 pacientes, todos os pacientes EMPP possui ao menos uma avaliação da marcha. Desses pacientes, 4 necessitam de algum suporte para se locomover, 3 utilizam apoio bilateral e 1 apresentava apoio unilateral. Este último, que de acordo com os dados mais recentes do prontuário, está restrito ao leito.

4.10 Censura

Dos 82 pacientes acompanhados, 45 ainda são acompanhados no serviço, 2 receberam alta, 1 óbito e 34 perderam o seguimento. Na tabela abaixo, podemos observar cada uma das censuras encontradas nos prontuários e seus respectivos números de acordo com a forma clínica de EM (Tabela 31).

Tabela 31 - Desfecho do acompanhamento dos pacientes com EM submetidos ao TCTH de acordo com sua forma clínica

CENSURA	Forma Clínica			
	EMPP	EMSP	EMRR	Total
Seguimento sem EDSS	0 (0%)	1 (1,82%)	0 (0%)	1
Seguimento com EDSS	2 (40%)	25 (45,45%)	14 (63,64%)	41
Perdeu Seguimento	2 (40%)	26 (47,27%)	6 (27,27%)	34
Óbito	0 (0%)	1 (1,82%)	0 (0%)	1
Alta TMO	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Alta NEMU	0 (0%)	1 (1,82%)	0 (0%)	1
Seguimento TMO	0 (0%)	1 (1,82%)	2 (9,09%)	3
Total	5	55	22	82

Dos pacientes que perderam seguimento, independente da forma clínica que este apresenta, pudemos observar que o terceiro e quarto ano pós TCTH foram os períodos onde encontramos o maior número de perda de seguimento, 6 e 10 pacientes respectivamente (Tabela 32).

Tabela 32 - Período de tratamento em que os pacientes deixaram de ser acompanhados, por ano de seguimento

Momento em que parou de seguir (ano)	CENSURA
	PERDEU SEGUIMENTO
1a	2 (5,88%)
2a	4 (11,76%)
3a	6 (17,65%)
4a	10 (29,41%)
5a	5 (14,71%)
6a	2 (5,88%)
7a	1 (2,94%)
8a	1 (2,94%)
9a	1 (2,94%)
11a	1 (2,94%)
12a	1 (2,94%)
Total	34

No momento em que esses pacientes perderam seguimento, apresentavam tempo de doença médio de 10 ± 6,22 anos (Tabela 33).

Tabela 33 - Tempo médio, e DPM, de doença, em anos, dos pacientes que perderam seguimento

Tempo de doença (anos) - PERDEU SEGUIMENTO			
N	**Média ($\bar{x}$ ± DPM)**	**Mínimo**	**Máximo**
34	10 ± 6,22	0,92	31,5

5 DISCUSSÃO

Atualmente, o TCTH é uma promissora alternativa terapêutica para as DAI refratárias aos tratamentos convencionais. Seu propósito é impedir ou retardar a progressão da doença e/ou favorecer a resposta a terapia farmacológica (SNOWDEN, 2012; BURT *et al*., 2011; FARGE *et al*., 2010; SULLIVAN, MURARO, TYNDALL, 2010; BURT *et al.*, 2008; TYNDALL, SACCARDI, 2005; SYKES, NIKOLIC, 2005; POPAT, GRANCE, 2004).

5.1 Dados demográficos

Quanto à caracterização global dos pacientes com EM submetidos ao TCTH, observou-se idade média para os primeiros sintomas de 29 anos e com predominância do sexo feminino, 71%, dados esses que estão em consonância com a literatura. Segundo *Ramagopalan e Sadovnick* (2011), e *Ascheiro* e *Munger* (2008) a EM tem início dos sintomas na faixa de 27 a 37 anos e possui preferência pelo sexo feminino. Anteriormente a esses autores, Rios Barbosa de Almeida *et al.* (2007) e *Grzesiuk* (2006), também relataram em seus estudos o acometimento da EM em pacientes na faixa etária entre 20 e 40 anos de idade, incidindo amplamente em mulheres. Ainda sobre a distribuição por gênero, é unânime entre os autores o predomínio da EM no sexo feminino, mostrando diferença apenas na incidência entre os gêneros (WESTERLIND *et al*., 2014; ORTON *et al*., 2006; ROLAK, 1996; LANA-PEIXOTO, LANA-PEIXOTO, 1992; LEITE, ANDRADADE, NOVIS, 1990; PAPAIS-ALVARENGA *et al*., 1990).

Tem se observado na literatura, um indicativo de que o gênero feminino apresenta início da doença abaixo dos 30 anos de idade, já o gênero masculino tem demonstrado início da doença entre 30 e 50 anos de idade (HADER *et al*., 1988; MCALPINE, 1961). Esses relatos condizem com a nossa população total de pacientes com EM que se submeteram ao TMO durante o período avaliado, o gênero feminino apresentou média de 28 anos e o masculino média de 30 anos de idade.

Quando observamos as variáveis de gênero em cada uma das formas clínicas de EM, é notório que o grupo de pacientes EMSP também se enquadra nas características acima citadas. Já o grupo EMRR, concorda com a literatura aqui apresentada para o sexo feminino, onde a idade média para os primeiros sintomas é de 29 anos, e discorda para o gênero masculino, onde observamos idade média para os primeiros sintomas de 26 anos, abaixo do que os outros estudos nos

mostraram. Lembrando que a literatura, neste caso, apresenta dados de pacientes com EM englobando todas suas formas clínicas.

Os pacientes EMPP aqui acompanhados, mostraram idade média do início dos sintomas em 39 anos para o sexo feminino e 37 para o sexo masculino. Encontramos dados semelhantes a *Cottrell* (1999), que em seu estudo com 216 pacientes EMPP, obteve média de idade para os primeiros sintomas de 39,9 anos para o gênero feminino e 36,6 anos para o gênero masculino.

A variação entre o tempo médio para os primeiros sintomas e a idade média no TCTH possivelmente ocorre devido às diferentes formas de progressão da doença, ao comportamento refratário da doença nos tratamentos anteriores, local da lesão no SNC e também ao custo dessa abordagem terapêutica quando comparada à outras terapias (VOLTARELLI *et al*., 2002).

De acordo com os dados aqui encontrados, os pacientes acompanhados em nosso serviço se assemelham aos de outros estudos, tanto nacionais quanto internacionais. Visto que a EM é uma doença complexa com sintomas, formas clínicas, evolução e prognósticos variáveis, se faz necessário outros estudos para que possamos delinear melhor essa população no Brasil, inclusive daqueles, em específico, que são submetidos ao TCTH.

5.2 Evolução e formas clínicas de EM

Em relação as formas clínicas de EM, verificou-se em nosso estudo que a maior parte dos pacientes acompanhados retrospectivamente, 67%, apresentavam a forma EMSP. Tal dado não se mostra condizente a alguns estudos que mostram a prevalência da forma EMRR em brasileiros com EM (GRZESIUK, 2006; FRAGOSO E FIORE, 2005; ARRUDA *et al*., 2001; FERREIRA *et al.*, 1996). Entretanto, esses estudos não relacionam as formas clínicas da EM com pacientes transplantados, apenas apontam a prevalência do tipo de EM independente do tratamento.

Janardhan & Bakshi (2000), também mostra a forma clínica remitente-recorrente como a mais comum nos pacientes com EM, 80-85% dos casos. É comum o paciente apresentar essa forma quando diagnosticado com a doença e, com a progressão da mesma, evoluir para EMSP. Tal evolução se dá, segundo alguns autores, cerca de 20 anos depois do diagnóstico (JANARDHAN & BAKSHI, 2000). Assim que a doença entre em fase de progressão, independente da presença

de surtos, a incapacidade se acentua também com caráter progressivo (HIGGINSON & CARR, 2001).

De acordo com os estudos apresentados acima, é coerente que os pacientes do nosso estudo sejam, em sua maioria, da forma secundariamente progressiva. Pois a indicação para o TCTH nos pacientes com EM tende a acontecer apenas após o paciente se mostrar refratário a outras terapias.

Mesmo já confirmado que a EM é uma doença crônica e progressiva, não há como determinar de forma exata seu tempo de progressão e seu grau de incapacidade. Podemos encontrar na literatura que pacientes diagnosticados com EM após os 40 anos de idade, ou quando a EM se inicia como EMPP, apresentam um pior prognóstico. Esse paciente progride de forma mais veloz, e disfunções motoras, cerebelares ou esfincterianas já estão instaladas (O'CONNOR, 2002).

A forma EMPP, ainda sendo a menos comum dentre as formas, possui curso clínico progressivo rápido, acarretando uma incapacidade neurológica grave ou à morte em um curto espaço de tempo (NYLANDER, HAFLER, 2012; MILLER, LEARY, 2007; HAFLER, 2004).

É considerado como progressão da doença, quando há alteração de pelo menos 1 ponto no EDSS mantido por, pelo menos, 3 meses.

Em nosso trabalho, na variável que avalia a progressão da doença no período ≥ a 6 meses pós TCHT, pudemos observar que, de acordo com as formas clínicas, EMPP 40% (2), EMRR 33,33% (7) e EMSP 44,44% (24) progrediram. Esses dados corroboram com outros estudos internacionais (SNOWDEN *et al.,* 20012; SACCARI et al., 2012; FASSAS *et al.,* 2011; MURARO *et al.*, 2005).

E apenas 9,8% (5) dos pacientes EMSP apresentaram algum histórico de surto pós TCTH.

No pós transplante, tanto a doença ativa, quando o paciente apresenta um surto bem definido, como progressão da doença, aumento do EDSS em pelo menos 1 ponto mantido durante 3 meses – no mínimo, são consideradas como falha no transplante. Esses critérios para falha são muito bem delineados.

5.3 Marcha

A capacidade de deambular é habitualmente utilizada como medida do impacto da doença entre pacientes com EM (NILSAGARD *et al*., 2007; MARTIN *et*

al., 2006). É relatado na literatura que, em média, dois terços dos pacientes diagnosticados com EM são capazes de manter a deambulação por até 20 anos pós diagnosticados. É comum observamos anormalidades no padrão de marcha desses pacientes que possuem sinais neurológicos leves, sendo retratado na diminuição da velocidade da marcha e no tamanho do passo, uma vez que eles apresentam outras deficiências ligadas a patologia de base, como fraqueza, espasticidade, falta de coordenação, fadiga e distúrbios vestibulares (SHEFFLER *et al*., 2008; CRENSHAW et al., 2006; MARTIN et al., 2006, MORRIS et al., 2002). Essas alterações são de mais fácil identificação nos pacientes com grau de incapacidade grave (EDSS 6,0-6,5) e moderadas (EDSS 4,0 - 5,5) quando comparadas aqueles que apresentam grau de incapacidade leve (EDSS 2,0 - 3,5) (KURTZKE, 1983).

Pacientes com incapacidade grave percorrem distâncias mais curtas que aqueles que apresentam incapacidade leve e moderada (MOTL, 2013; GOLDMAN, MARIE, COHE, 2008).

Ainda que neste estudo, tenhamos escassez nos dados referente a avaliação da deambulação desses pacientes, apenas 38 dos 82 pacientes apresentavam algum dado do TC6, em sua maioria havia uma única avaliação dessa variável, nossos dados corroboram com os estudos descritos. Aqueles com grau de incapacidade maior, percorreram menores distâncias durante a avaliação. E oito deles, em algum momento do acompanhamento, progrediram a tal ponto a ficarem incapacitados de deambular, evoluindo para a cadeira de rodas.

O impacto sobre a marcha é maior nos pacientes EMPP quando comparado as outras formas clínicas. Esse grupo de pacientes apresentam maior restrição da deambulação, devido a progressão da doença e evoluem mais rápido para cadeira de rodas (HOBART, 2004; THOMPSON, 1998). Esses achados confirmam os dados encontrados em nosso estudo. Todos os pacientes EMPP acompanhados apresentavam alguma restrição a marcha. Dos 5 pacientes deste grupo, 4 deles utilizavam mecanismo auxiliar na marcha, 2 com apoio unilateral e 2 com apoio bilateral, e 1 se encontrava acamado.

Existem diferentes testes para avaliar a capacidade do paciente de se locomover, nesta ocasião cito apenas o TC6 – utilizado na avaliação dos pacientes deste estudo, e o Teste de Caminhada de 25 pés (TC25) que também é comumente usado para os pacientes com EM. Este último, avalia o desempenho e mobilidade dos membros inferiores em uma curta distância, 7,62m, o teste é repetido por duas

vezes onde o paciente é orientado a caminhar o mais rápido que conseguir, enquanto o tempo é cronometrado (KAUFMAN, MOYER, NORTON, 2000; CUTTER *et al*., 1999). É um teste rápido, diferente do TC6 levará um maior tempo para ser concluído. Estudos já mostraram forte correlação entre os testes e o EDSS (GILJBELS,*et al.,* 2012). Embora seja relatado que testes mais longos, como o TC6, podem resultar no aumento exagerado da fadiga e no risco de quedas, em contrapartida ele representa uma medida de resistência desses pacientes (KIESEIER, POZILLI, 2012; MOTL *et al.* 2012). E pode ser mais preciso na definição da incapacidade do que os testes mais curtos, como o TC25 (GOLDMAN, MARIE, COHEN, 2008).

5.4 EDSS

A EDSS é utilizada em grandes centros para a avaliação do grau de incapacidade dos pacientes com EM. Essa escala entra como meio de medida para a inclusão ou exclusão de pacientes na TCTH, são elegíveis, dentro outros fatores, a essa terapia aqueles que possuem EDSS igual ou menor a 6,5 pontos.

O escore dos pacientes deste estudo foi estabelecido por um médico Neurologista, de acordo com as recomendações de *Kurtzke* (1983).

É descrito na literatura que as maiores concentrações de pacientes com EM estão dentro dos escores de 2 – 3 e de 6 – 7 pontos (RAVNBORG *et al*., 2005). Nossos dados, em relação ao pacientes incluídos dentro dos escores 6 a 7, estão de acordo com o achado de *Ravnborg*.

Em nosso estudo, os pacientes EMPP obtiveram a maior média na pontuação do EDSS durante todo o período em que foram acompanhados. Esse achado também foi encontrado anteriormente por *Poser, Raun e Poser* (1982). Um outro estudo também identificou dados semelhantes aos nossos para a forma clínica EMPP, sendo esta considerada a de pior prognóstico em seu trabalho (OLIVEIRA *et al.,* 1999; RUNMARKER, 1993). Como esta forma clínica não é tão comum quanto EMSP e EMRR, devemos olhar esse dado com atenção, visto que o número de pacientes acompanhados foi inferior aos demais.

Em nosso estudo, pudemos observar que a grande maioria dos pacientes acompanhados no tempo médio de 11,3 anos, revelaram EDSS médio igual ou menos que 6,0 pontos, exceto o grupo EMPP que apresentaram escore mais

elevado. Papais-Alvarenga et al. (1995) mostrou em seu estudo, dados semelhantes, onde 81% tiveram EDSS menor que 6,0 pontos.

Quando relacionamos EDSS e tempo, observou-se nos pacientes EMSP as menores diferenças estimadas na pontuação da escala de incapacidade quando comparada as demais formas clínicas. Baseado nesses resultados, não conseguimos afirmar se clinicamente esses pacientes sofreram alterações na sua capacidade funcional.

Na relação **EDSS x Tempo**, os pacientes EMRR apresentaram uma piora mais tardia, após o oitavo ano pós TCTH. Podemos analisar esse resultado por meio de três vertentes: a queda dos pacientes avaliados; os pacientes que continuam o seguimento tendem a ser neurologicamente mais comprometidos e requerem maior atenção; os pacientes com tempo mais longo de acompanhamento são aqueles incluídos no início do programa de transplantes do serviço e, eram mais acometidos, estariam na fase de transição entre EMRR e EMSP – embora tenham sido classificados como EMRR.

A queda dos pacientes avaliados, daqueles que continuam em seguimento, também se justifica pelo tempo em que cada um dos pacientes realizou o TCTH. Visto que foram incluídos neste trabalho pacientes transplantados entre 2005 e 2016.

Embora a EDSS seja a escala mais amplamente utilizada para avaliação da incapacidade em EM (HOOGERVORST *et al.*, 2004), e considerada o padrão ouro, seu aproveitamento é destinado apenas aos médicos, pois engloba a avaliação de vários sistemas funcionais. *Nieuwenhuis et al.*, 2006 afirmaram que esta não é uma escala linear, e suas propriedades psicométricas não são confiáveis, já que não são totalmente objetivas. Outros parâmetros podem também não ser confiáveis, como escores funcionais da bexiga e do intestino, uma vez que são referidos pelo próprio paciente e a capacidade de percorrer uma distância de 100 a 500 metros, uma vez que a entrevista é realizada em um consultório (FAUCHARD-RENARD *et al.*, 2001). Sharrack, Hughes (1996) ainda referem que há uma evolução mais acelerada do escore 1 a 5 e mais lenta entre os escores 5 a 7.

Já documentado anteriormente, outros autores destacam o quão confiável é a EDSS para diferenciar pacientes que apresentam ou não risco de quedas naqueles que apresentam acometimento de moderado a grave, e baixa capacidade para identificar esse mesmo risco em pacientes com acometimento leve (GIANNI *et al.*,

2014). Esta população que apresenta alto risco de quedas, possuem maior comprometimento dos sistemas cerebelar, sensorial, piramidal, vesical e visual. Destaca-se ainda, a EDSS como pouco sensível aos comprometimentos leves comparado aos comprometimentos moderado e grave (CAO *et al*., 2013; FANCHAMPS *et al*., 2012; MARTIN *et al*., 2006).

Os instrumentos de avaliação direcionam os profissionais da saúde no âmbito de quantificar ou qualificar a capacidade do paciente em realizar determinada atividade e de retratar a condição do indivíduo quando exposto ao exame (CICONELLI *et al*., 1999). Entretanto, quando esses instrumentos são aplicados de forma regular e em espaços de tempo pré-determinados, se tornam um meio eficaz para auxiliar na percepção de melhora, manutenção ou piora do paciente. Essas ferramentas podem mostrar, associadas a avaliação clínica e exames, as respostas dos pacientes para as terapias em que são submetidos (FERNER, 1996).

Sugere-se então associar a EDSS com outras escalas de avaliação que sejam sensíveis aos graus mais leves da EM para poder observar declínios sutis da capacidade funcional desses indivíduos. Visto que a incapacidade aparente afetar com menos intensidade os membros superiores desses pacientes, sugere-se também a aplicação de testes que avaliem essa função tão importante para a realização de AVD e atividades laborais.

5.5 Gadolínio x EDSS

A RNM, sem contraste, é um exame comumente realizado em pacientes com EM para fins diagnósticos. O contraste, gadolínio, é utilizado na investigação da doença com a finalidade de excluir outras patologias, como malformações vasculares. Quando o exame mostra realces das lesões com o gadolínio, Gad+, é um indicativo da presença de inflamação no SNC, pois há um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) admitindo a passagem do gadolínio do sangue para as áreas de lesão (LUCCHINETTI *et al*., 2008).

Quando a BHE apresenta perda de sua integridade, a taxa de captação de contraste tende a ser comprometida, como costuma acontecer em pacientes com EMPP quando comparadas as outras formas clínicas (LUCCHINETTI *et al*., 2008; SILVER *et al*., 1997). Tal fato justifica todos os pacientes EMPP deste estudo apresentarem Gad- à RNM.

A quantidade de lesões que captam o contraste nos pacientes EMPP com tempo de doença menor que cinco anos, associa-se a uma doença clinicamente mais grave (ROVARIS *et al.,* 2006) e mais incapacitante (LOSSEFF *et al.,* 2009).

Estudos mostram que o número de lesões captantes ficam diminuídas quando os pacientes estão em fase de transição entre EMRR e EMSP, e essa diminuição se intensifica de acordo com o avanço da doença, sendo um meio sensível para avaliar a progressão da doença (ROVARIS *et al*., 2006).

Em nosso estudo, pudemos observar que os pacientes EMRR Gad-, com a doença menos inflamatória na época do transplante, possivelmente estivessem mais próximos da fase de transição para EMSP. Para esses pacientes, a resposta ao transplante não é tão satisfatória. Os pacientes EMRR Gad+ aparentaram uma melhor evolução neurológica, já que conseguiram sustentar o EDSS inalterado por mais tempo. Já os pacientes EMSP Gad+, que estava na fase mais inflamatória da doença, obtiveram uma evolução neurológica pior quando comparado aqueles pacientes EMSP Gad-.

5.6 Censura

Em nosso estudo, dos 82 pacientes acompanhados, 45 ainda são acompanhados no serviço, 2 receberam alta, 1 óbito e 34 perderam o seguimento. Dos que perderam seguimento, independente da forma clínica que este apresenta, pudemos observar que o terceiro e quarto ano pós TCTH foram os períodos onde encontramos o maior número de perda de seguimento, 6 e 10 pacientes respectivamente. A equipe de transplantes seguia esses pacientes, como parte do protocolo por, pelo menos, 5 anos pós-transplante. Alguns continuaram com seguimento ao longo do tempo por decisão própria ou por apresentarem graus de incapacidade mais graves e necessitarem de acompanhamento. Entretanto, os pacientes que deixaram de realizar o seguimento, podem estar melhores clinicamente e terem decido a não mais dar continuidade no acompanhamento ambulatorial. Esta vertente e a diferença da dos períodos em que foram realizados os transplantes, justificam a diminuição de pacientes ao longo do estudo.

O grupo de transplantes de doenças autoimunes do FMHCRP, comparou dois tipos de condicionamento, em um total de 41 transplantes autólogos. Observaram nesse grupo, sobrevida de 58,54% e registraram 3 óbitos. Após encerramento do

estudo, outros 46 realizaram transplante e obtiveram resultados semelhantes, porém sem nenhum óbito. Na sequência, realizou seguimento neurológico de 46 pacientes submetidos ao TCTH durante o tempo médio de 26 meses. Em 38 pacientes com seguimento maior que 6 meses, descreveram melhora em 30% dos pacientes, 47% se mantiveram estabilizados e 23% pioraram das alterações neurológicas (HAMERSCHLAK *et al.,* 2009).

Voltarelli *et al.* (2010), demonstra nesta publicação outros estudos onde encontraram baixa mortalidade, casos de 67% de estabilização da evolução ou melhora da doença no período de 13 meses de acompanhamento. Descreveu também estudos que obtiveram sobrevida livre de progressão para pacientes com EM em 3 anos de 55+/-3%.

5.7 Incapacidade

Na revisão dos prontuários dos pacientes não foi encontrado nenhuma avaliação específica, que pudesse quantificar ou qualificar o comprometimento da qualidade de vida (QDV) desse grupo de indivíduos, porém estudos têm demonstrado que qualquer doença crônica, assim como a EM, causam grande impacto na QDV dos seus portadores e não seria diferente com a população que avaliamos neste estudo (SOLARI, 2005; NORTVEDT *et al.*, 1999; PFENNINGS *et al.*, 1999; AUTY*, et al.,* 1998).

Embora a EM seja uma doença que pouco interfere na longevidade, ela afeta adultos jovens, possui caráter progressivo com curso imprevisível e manifestações diversas, adicionando sofrimento individual e familiar. Seu curso é prolongado, geralmente 10 anos após o início dos sintomas cerca de 50% dos pacientes estarão incapacitados de promover suas atividades, sejam elas domésticas ou laborais (HOBART *et al*., 2004; LANA-PEIXOTO *et al*., 2003; MOREIRA *et al.,* 2000).

Vários fatores são responsáveis pelo impacto negativo causado pela EM, a incapacidade funcional decorrente da doença é apenas um deles. Saber que é portador de uma doença crônica, progressiva, incapacitante e sem cura, vem a refletir de forma incisiva na vida dos pacientes, ainda que em fases iniciais (JANSSENS *et al*., 2003).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas limitações, no entanto, foram encontradas durante a execução do trabalho. A coleta dos dados dependeu do preenchimento dos prontuários médicos e da avaliação subjetiva de cada neurologista acerca da forma clínica e do cálculo da EDSS, fatores que julgamos serem ao menos parcialmente compensados pelo acompanhamento a longo prazo dos pacientes e pela extensa revisão dos prontuários efetuada no processo da pesquisa.

Dado o aspecto retrospectivo deste estudo, nenhuma das variáveis foram controladas. Sugere-se a aplicação de estudos semelhantes a este de forma prospectiva e com aplicação de outros testes complementares ao EDSS para que se possa entender cada vez mais as limitações funcionais dos pacientes com EM, não apenas aos que são submetidos ao TCTH como também aqueles que seguem o tratamento com outras terapias.

7 CONCLUSÃO

Pacientes EMRR que apresentam Gad+ à RNM pré-transplante sustentam a resposta ao procedimento por mais tempo com melhor evolução neurológica.

Pacientes EMSP apresentam pouca variação da EDSS em relação ao tempo pós-transplante

Futuros estudos, com maior número de pacientes, variáveis controladas e outros instrumentos que possam transmitir informações que a EDSS reconhece em graus de incapacidade moderados e graves, são necessários para identificar alterações de forma precoce e também para confirmar os resultados aqui expostos.

8 REFERÊNCIAS

ABAD, P. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. **Neurología (English Edition)**, v. 25, n. 5, p. 309-313, 2010.

Accelerated Cure Project . *Analysis of vaccinations as a possible cause of multiple sclerosis*. June 6, 2008.

ADAMS, R. D.; VICTOR, M. **Neurologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996.

AKKAD, D. A. et al. Multiple sclerosis in families: risk factors beyond known genetic polymorphisms**. Neurogenetics**, v. 17, n. 2, p. 131–135, 2016.

ALLALI, GILLES et al. Stride time variability as a marker for higher level of gait control in multiple sclerosis: its association with fear of falling. **Journal of neural transmission**, v. 123, n. 6, p. 595-599, 2016.

ALMOHMEED, Y. H. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61110, 2013.

ALONSO, A.; HERNAN, M. A.; ASCHERIO, A. Allergy, family history of autoimmune diseases, and the risk of multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 117, n. 1, p. 15-20, 2008.

ALPER, Gulay et al. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 1, p. 74-80, 2011.

ANDERS JC, SOLER VM, BRANDÃO EM, VENDRAMINI EC, BERTAGNOLLI CLS, GIOVANI PG et al. Nursing, nutrition, physical therapy and social work aspects of bone marrow transplatation, in Simpósio: **Transplante de medula óssea**: Parte II. 2000:Ribeirão Preto. 463-485.

ANDORSKY, D. J.; LOBERIZA JR, F. R.; LEE, S. J. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 37, n. 9, p. 889, 2006.

ARRUDA, Walter Oleschko et al. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 59, n. 2A, p. 165-170, 2001.

ASCHERIO, Alberto; MUNGER, Kassandra. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. In: **Seminars in neurology**. © Thieme Medical Publishers, 2008. p. 017-028.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: **Registro Brasileiro de Transplantes**, 2018. Disponível em: < http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf>. Acessado em: 10 mai. 2019.

AUTY, A. et al. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 25, n. 1, p. 31-38, 1998.

AZEVEDO, Wellington; RIBEIRO, Maria Cecília C. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 33, n. 4, p. 381-389, 2000.

BACKHAUS, I. et al. Smoking as a risk factor for developing Multiple Sclerosis: A meta-analysis of observational studies. **Clinica Terapeutica**, v. 167, n. 3, 2016.

BELBASIS, L. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 3, p. 263–273, 2015.

BEVANS, Margaret F.; MITCHELL, Sandra A.; MARDEN, Susan. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Supportive Care in Cancer**, v. 16, n. 11, p. 1243-1254, 2008.

BOPPANA S. HUANG H, ITO K, DHHIB-JALBUT S. Immunologic aspects of multiple sclerosis. **Mt Sinai J Med**, 78 (2):207-20, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 931, 02 de maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transporte de Células-Tronco Hematopoiéticas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2006.

BROWNE, Paul et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. **Neurology**, v. 83, n. 11, p. 1022-1024, 2014.

BRUM, D. G. et al. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. **Journal of Neuroimmunology,** v. 189, n. 1–2, p. 118–124, 2007.

BURT, Richard K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. **The Lancet**, v. 378, n. 9790, p. 498-506, 2011.

BURT, Richard K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: what have we learned?. **Journal of autoimmunity**, v. 30, n. 3, p. 116-120, 2008.

BURT, Richard K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. **Archives of neurology**, v. 62, n. 6, p. 860-864, 2005.

BURT, Richard K. et al. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure?. **Blood**, v. 99, n. 3, p. 768-784, 2002.

CALEGARO D, SATO D. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos epidemiológicos da esclerose múltipla no Brasil: comparativo com estudos internacionais. São Paulo: Novartis, 2011. 14p.

CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 104, n. 4, p. 208-213, 2001.

CAMERON, Michelle H. et al. Imbalance in multiple sclerosis: a result of slowed spinal somatosensory conduction. **Somatosensory & motor research**, v. 25, n. 2, p. 113-122, 2008.

CAO, Hua et al. Expanded Disability Status Scale (EDSS) estimation in multiple sclerosis from posturographic data. **Gait & posture**, v. 37, n. 2, p. 242-245, 2013.

CARLSON, L. E. et al. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. **Bone marrow transplantation**, v. 37, n. 10, p. 945, 2006.

COFRÉ LIZAMA, L. EDUARDO et al. The use of laboratory gait analysis for understanding gait deterioration in people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 22, n. 14, p. 1768-1776, 2016.

CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, LAURO JOSÉ; BRUNETTO, ALGEMIR LUNARDI. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 5, p. 413-22, 2003.

CENTONZE, Diego et al. Inflammation triggers synaptic alteration and degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 11, p. 3442-3452, 2009.

CHETTA, Alfredo et al. Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. **Respiratory medicine**, v. 98, n. 6, p. 522-529, 2004.

CICONELLI, Rozana Mesquita et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev bras reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.

COLES, Alasdair J. et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 46, n. 3, p. 296-304, 1999.

COMBER, LAURA; GALVIN, ROSE; COOTE, SUSAN. Gait deficits in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Gait & Posture**, v. 51, p. 25-35, 2017.

COMPSTON, A., COLES, A. **Multiple sclerosis. Lancet**, v. 372, p. 1502-1517, 2008.

COMPSTON, Alastair. 'The marvellous harmony of the nervous parts': The origins of multiple sclerosis. **Clinical medicine**, v. 4, n. 4, p. 346-354, 2004.

COMPSTON, Alastair; WINEDL, H.; KIESEIER, B. C. coles A. **Multiple sclerosis. Lancet**, v. 359, p. 1221-1231, 2002.

CONFAVREUX, C. et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 8, p. 671-676, 1992.

CONFAVREUX, Christian et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 20, p. 1430-1438, 2000.

CONFAVREUX, Christian; VUKUSIC, Sandra. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. **Brain**, v. 129, n. 3, p. 606-616, 2006.

CORREA, Edgar; PAREDES, Víctor; MARTÍNEZ, Braulio. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. **Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical**, v. 2, p. 2055217316666407, 2016.

COTTRELL, D. A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 122, n. 4, p. 625-639, 1999.

COURNEYA, Kerry S.; KEATS, Melanie R.; TURNER, A. Robert. Physical exercise and quality of life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. **Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer**, v. 9, n. 2, p. 127-136, 2000.

CUTTER, Gary R. et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. **Brain**, v. 122, n. 5, p. 871-882, 1999.

DE CASTRO JR, CLÁUDIO GALVÃO; GREGIANIN, LAURO JOSÉ; BRUNETTO, ALGEMIR Lunardi. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J Pediatr (Rio J)**, v. 77, n. 5, p. 345-60, 2001.

DE SEZE, Jerome et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. **Neurology**, v. 57, n. 8, p. 1359-1363, 2001.

DEJONG, Russell N. Multiple sclerosis. History, definition and general considerations. **Handbook of clinical neurology**, v. 9, p. 45-62, 1970.

DINIZ, D. S. et al. Estudo epidemiológico da prevalência de portadores de esclerose múltipla na cidade de Goiânia–protocolo e resultados iniciais. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 66, p. 163, 2008.

DUNN, JEFFREY. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 10, n. 4, p. 433-440, 2010.

FANCHAMPS, Malou HJ et al. Screening for balance disorders in mildly affected multiple sclerosis patients. **Journal of neurology**, v. 259, n. 7, p. 1413-1419, 2012.

FARGE, Dominique et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. **haematologica**, v. 95, n. 2, p. 284-292, 2010.

FASSAS, A. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. **Neurology**, v. 76, n. 12, p. 1066-1070, 2011.

FASSAS, A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. **Bone marrow transplantation**, v. 20, n. 8, p. 631, 1997.

FAUCHARD-RENARD, C. et al. Mesure de l'efficacité thérapeutique au cours d'une poussée de sclérose en plaques par l'analyse de la marche: comparaison avec le score EDSS. **Revue neurologique**, v. 157, n. 6-7, p. 649-654, 2001.

FERREIRA, E. et al. Transplante de células tronco periféricas autólogas no tratamento de doença auto-imune: remissão completa da anemia hemolítica por aglutinina a frio e concomitante vasculite. **Bol Soc Bras Hematol Hemoter**, v. 18, p. 191, 1996.

FERREIRA, E. et al. Transplante de células tronco periféricas autólogas no tratamento de doença auto-imune: remissão completa da anemia hemolítica por aglutinina a frio e concomitante vasculite. **Bol Soc Bras Hematol Hemoter**, v. 18, p. 191, 1996.

FERREIRA, Maria Lúcia Brito et al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arq neuropsiquiatr**, v. 62, n. 4, p. 1027-1032, 2004.

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

FLEGEL, MELANIE; KNOX, KATHERINE; NICKEL, DARREN. Step-length variability in minimally disabled women with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. **International journal of MS care**, v. 14, n. 1, p. 26-30, 2012.

FLORES, M. D. LA M.; GARCÍA, G. A. Prevalencia de esclerosis múltiple en el municipio de San Pedro. Medicina Interna, v. 3, p. 7–10, 2006.

FRAGOSO, Yara Dadalti; FIORE, Ana Patricia Perez. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo-Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 3B, p. 741-744, 2005.

FRAGOSO, YARA DADALTI; PERES, MARISTELA. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, p. 479-482, 2007.

FRAGOSO, YÁRA DADALTI et al. The effect of multiple sclerosis on the professional life of a group of Brazilian patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 68, n. 6, p. 914-917, 2010.

FRANK, JAMES S.; PATLA, AFTAB E. Balance and mobility challenges in older adults: implications for preserving community mobility. **American journal of preventive medicine**, v. 25, n. 3, p. 157-163, 2003.

FRISCHER, Josa M. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. **Brain**, v. 132, n. 5, p. 1175-1189, 2009.

GARG, HINA; BUSH, STEFFANI; GAPPMAIER, EDUARD. Associations between fatigue and disability, functional mobility, depression, and quality of life in people with multiple sclerosis. **International journal of MS care**, v. 18, n. 2, p. 71-77, 2016.

GIANNÌ, COSTANZA et al. A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach. **Clinical rehabilitation**, v. 28, n. 7, p. 704-716, 2014.

GIJBELS, Domien et al. Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. **Multiple sclerosis journal**, v. 18, n. 3, p. 364-371, 2012.

GOLDMAN, Myla D.; MARRIE, Ruth Ann; COHEN, Jeffrey A. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 14, n. 3, p. 383-390, 2008.

GOODIN, D. S. The nature of genetic susceptibility to multiple sclerosis: Constraining the possibilities. **BMC Neurology**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 2016.

GRZESIUK, Anderson Kuntz. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá-Mato Grosso. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, n. 3A, p. 635-8, 2006.

GUNN, HILARY et al. Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 95, n. 3, p. 538-545, 2014.

HADER, Walter J.; ELLIOT, Margaret; EBERS, George C. Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex County, Ontario, Canada. **Neurology**, v. 38, n. 4, p. 617-617, 1988.

HAFLER, D. A., SLAVIK, J. M., ANDERSON, D. E., O'CONNOR, K. C., DE JAGER, P., BAECHER-ALLAN, C. Multiple sclerosis. **Immunology Review**, v. 204, pp.:208-31, 2005.

HAMERSCHLAK, N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. **Bone marrow transplantation**, v. 45, n. 2, p. 239, 2010.

HANDEL, Adam E.; EBERS, George C.; RAMAGOPALAN, Sreeram V. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. **Trends in molecular medicine**, v. 16, n. 1, p. 7-16, 2010.

HEESEN, C. et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 14, n. 7, p. 988-991, 2008.

HIGGINSON, Irene J.; CARR, Alison J. Using quality of life measures in the clinical setting. **Bmj**, v. 322, n. 7297, p. 1297-1300, 2001.

HOBART, J. C. et al. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 8, n. 9, p. 1-+, 2004.

HOFFBRAND AV, MOSS PAH, PETIT JE. Transplante de células-tronco In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. **Fundamentos em Hematologia**. 5º edição. Porto Alegre, Artmed. 2008:259-273.

HOOGERVORST, E. LJ et al. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): relation to established measures of impairment and disability. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 10, n. 5, p. 569-574, 2004.

HÜGLE, Thomas; DAIKELER, Thomas. Stem cell transplantation for autoimmune diseases. **Hematologica**. 2010.

IKEHARA, Susumu et al. Organ-specific and systemic autoimmune diseases originate from defects in hematopoietic stem cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 87, n. 21, p. 8341-8344, 1990.

JANARDHAN, Vallabh; BAKSHI, Rohit. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. **Journal of the neurological sciences**, v. 205, n. 1, p. 51-58, 2002.

JANSSENS, A. CJW et al. A nxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 9, n. 4, p. 397-403, 2003.

JARDEN, M. et al. Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 40, n. 8, p. 793, 2007.

JELINEK, George A.; HASSED, Craig S. Managing multiple sclerosis in primary care: are we forgetting something?. **Quality in Primary Care**, v. 17, n. 1, 2009.

JIANG, T. et al. The association between genetic polymorphism rs703842 in CYP27B1 and multiple sclerosis: A meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 19, p. 1–7, 2016.

KAIMEN-MACIEL, D. R. et al. The prevalence of multiple sclerosis in two cities in the north of Paraná State-Brazil. In: **MULTIPLE SCLEROSIS**. 338 EUSTON ROAD, LONDON NW1 3BH, ENGLAND: ARNOLD, HODDER HEADLINE PLC, 2004. p. S158-S159.

KALRON, A. et al. Gait and jogging parameters in people with minimally impaired multiple sclerosis. **Gait Posture**, v. 39, n. 1, p. 297-302, 2014.

KAUFMAN, M.; MOYER, D.; NORTON, J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 6, n. 4, p. 286-290, 2000.

KEUNE, PHILIPP M. et al. Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine). **BMC neurology**, v. 15, n. 1, p. 171, 2015.

KHARB, A. et al. A review of gait cycle and its parameters. **IJCEM International Journal of Computational Engineering & Management**, v. 13, p. 7883, 2011.

KIESEIER, Bernd C.; POZZILLI, Carlo. Assessing walking disability in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 7, p. 914-924, 2012.

KISTER, I. et al. Disability in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 80, n. 11, p. 1018–1024, 2013.

KOHN, C. G. et al. Walking speed and health-related quality of life in multiple sclerosis. **Patient**, v. 7, n. 1, p. 55-61, 2014.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444– 1444, 1983.

KÜST, J.; DETTMERS, C. Driving ability with multiple sclerosis. **Der Nervenarzt**, v. 85, n. 7, p. 829-834, 2014.

LANA-PEIXOTO, Marco Aurélio; LANA-PEIXOTO, Maria Inês V. Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike?. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 50, n. 4, p. 419-425, 1992.

LANA-PEIXOTO, Marco Aurello et al. Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose m´ ultipla: III. Diretrizes baseadas em evidências e recomendações. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, n. 3B, p. 881-886, 2003.

LANA-PEIXOTO, Marco A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 2, p. 102-107, 2012.

LARNER, Andrew J. Aetiological role of viruses in multiple sclerosis: a review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 79, n. 7, p. 412-417, 1986.

LAROCHELLE, Catherine et al. Secondary progression in multiple sclerosis: neuronal exhaustion or distinct pathology?. **Trends in neurosciences**, v. 39, n. 5, p. 325-339, 2016.

LEITE, A. C. C. B.; ANDRADE, C.; NOVIS, S. Esclerose múltipla no Rio de Janeiro: apresentação clínica em 51 casos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 48, n. sSupl, 1990.

LEVY, J. A.; NITRINI, R. A neurologia que todo médico deve saber. **São Paulo: Maltese**, p. 268, 1991.

LUCCHINETTI, Claudia F. et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. **Brain**, v. 131, n. 7, p. 1759-1775, 2008.

LUBLIN, Fred D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278-286, 2014.

LUBLIN, Fred D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. **Neurology**, v. 46, n. 4, p. 907-911, 1996.

MAGEE, D. J. **Avaliação musculoesquelética**. 4. Barueri: Manole, 2005.

MARTIN, CLARISSA L. et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 12, n. 5, p. 620-628, 2006.

MASTROPIETRO, Ana Paula; DOS SANTOS, Manoel Antônio; DE OLIVEIRA, Érika Arantes. Sobreviventes do transplante de medula óssea: construção do cotidiano. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, v. 17, n. 2, p. 64-71, 2006.

MCALPINE, DOUGLAS. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. **Brain: a journal of neurology**, v. 84, p. 186, 1961.

MCDONALD, W. Ian et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 50, n. 1, p. 121-127, 2001.

MCKAY, K. A. et al. Risk factors associated with the onset of relapsingremitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 817238, 2015.

MENDES, Maria Fernanda et al. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2004.

MILLER, David H.; LEARY, Siobhan M. Primary-progressive multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 10, p. 903-912, 2007.

MOTL, Robert W. Ambulation and multiple sclerosis. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, v. 24, n. 2, p. 325-336, 2013.

MOTL, Robert W. et al. Evidence for the different physiological significance of the 6- and 2-minute walk tests in multiple sclerosis. **BMC neurology**, v. 12, n. 1, p. 6, 2012.

MOLYNEUX, P. D. et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 123, n. 11, p. 2256-2263, 2000.

MOON, YAEJIN et al. Stride-time variability and fall risk in persons with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis international**, v. 2015, 2015.

MOREIRA, MARCOS AURÉLIO et al. Multiple sclerosis: descriptive study of the clinical forms in 302 cases. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 58, n. 2B, p. 460-466, 2000.

MOREIRA, M. A., TILBERY, C. P., LANA-PEIXOTO, M. A., MENDES, M. F., KAIMEN-MACIEL, D. R., CALLEGARO, D. Historical aspects of multiple sclerosis. **Revista de Neurologia**. Feb 16-28;34(4):379-83, 2002.

MORRIS, MEG ELAYNE et al. Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 361-365, 2002.

MURARO, Paolo A. et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n. 5, p. 805-816, 2005.

NELSON, J. L. et al. Pre-existing autoimmune disease in patients with long-term survival after allogeneic bone marrow transplantation. **The Journal of rheumatology. Supplement**, v. 48, p. 23-29, 1997.

NICHOLAS, R. et al. Time-patterns of annualized relapse rates in randomized placebo-controlled clinical trials in relapsing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Mult Scler**, v. 18, n. 9, p. 1290-6, Sep 2012.

NIEUWENHUIS, M. M. et al. The six spot step test: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 12, n. 4, p. 495-500, 2006.

NILSAGARD, Ylva et al. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go'testing in persons with multiple sclerosis. **Physiotherapy Research International**, v. 12, n. 2, p. 105-114, 2007

NILSAGÅRD, YLVA et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis—a longitudinal study. **Clinical rehabilitation**, v. 23, n. 3, p. 259-269, 2009.

NILSAGÅRD, YLVA et al. Falls in people with MS—an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 21, n. 1, p. 92-100, 2015.

NILSAGÅRD, YLVA et al. Walking distance as a predictor of falls in people with multiple sclerosis. **Physiotherapy research international**, v. 21, n. 2, p. 102-108, 2016.

NOGUEIRA, L. A. et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 3B, p. 812-7, Sep 2009.

NORTVEDT, Monica W. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. **Neurology**, v. 53, n. 5, p. 1098-1098, 1999.

NOSEWORTHY, J. H., et al. Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 13, p. 938-952, 2000.

NYLANDER, A, HAFLER, DA. Multiple Sclerosis. **J Clin Invest**, 122(4): 1180-8, 2012.

O'CONNOR, Paul et al. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. **Neurology**, v. 59, n. 6 suppl 3, p. S1-S33, 2002.

OLIVEIRA, Enedina Maria Lobato de et al. Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 1999.

O'SULLIVAN, S. B.; SCHMITZ, T. J. **Fisioterapia: avaliação e tratamento**. 5. Barueri: Manole, 2010.

ORTON, Sarah-Michelle et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 11, p. 932-936, 2006.

PANDEY, K. S. et al. Clinical course in multiple sclerosis patients presenting with a history of progressive disease. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 3, n. 1, p. 67-71, 2014.

PAPAIS-ALVARENGA, R. M. et al. Esclerose múltipla: perfil clínico e epidemiológico no Rio de Janeiro. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 48, n. sSupl, 1990.

PAPAIS-ALVARENGA, Regina M. et al. Esclerose múltipla (em): perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. **Rev. bras. neurol**, p. 75-87, 1995.

PERES, Rodrigo Sanches; SANTOS, Manoel Antônio dos. A exclusão do afeto e a alienação do corpo. In: **A exclusão do afeto e a alienação do corpo**. 2006.

PERRY, J. **Análise de Marcha**. 1 ed. Barueri: Manole, 2005.

PFENNINGS, L. E. M. A. et al. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. **Journal of neurology**, v. 246, n. 7, p. 587-591, 1999.

PIKE, JAMES et al. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. **BMC neurology**, v. 12, n. 1, p. 94, 2012.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 2, p. 292–302, 2011.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 2, p. 292–302, 2011.

POLMAN, Chris H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 58, n. 6, p. 840-846, 2005.

POPAT, Uday; KRANCE, Robert. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders: the American perspective. **British journal of haematology**, v. 126, n. 5, p. 637-649, 2004.

POSER, Sigrid; RAUN, N. E.; POSER, W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 66, n. 3, p. 355-362, 1982.

POSER, Charles M.; BRINAR, Vesna V. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. **Neuroepidemiology**, v. 29, n. 3-4, p. 150-155, 2007.

PRINCE, François; CORRIVEAU, Hélène; HÉBERT, Réjan; WINTER, David A. Gait in elderly. **Gait and Posture**. v. 5, p. 128-135, 1997.

RAGGI, A. et al. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. **Disabil Rehabil**, v. 38, n. 10, p. 936-44, 2016.

RAMAGOPALAN, Sreeram V.; SADOVNICK, A. Dessa. Epidemiology of multiple sclerosis. **Neurologic clinics**, v. 29, n. 2, p. 207-217, 2011.

RAVNBORG, M. et al. Responsiveness of the multiple sclerosis impairment scale in comparison with the expanded disability status scale. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 11, n. 1, p. 81-84, 2005.

RIBEIRO, Sônia Beatriz Félix et al. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 69, n. 2A, p. 184-187, 2011.

RINTALA, AKI; HÄKKINEN, ARJA; PALTAMAA, JAANA. Ten-year follow-up of health-related quality of life among ambulatory persons with multiple sclerosis at baseline. **Quality of Life Research**, v. 25, n. 12, p. 3119-3127, 2016.

RIOS BARBOSA DE ALMEIDA, Lúcia Helena et al. Ensinando e aprendendo com portadores de Esclerose Múltipla: relato de experiência. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 4, 2007.

ROCHA, F. C.; HERRERA, L. C.; MORALES, R. R. Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: a population study. **Multiple Sclerosis**, v. 8, p. S41, 2002.

ROLAK, Loren A. The diagnosis of multiple sclerosis. **Neurologic clinics**, v. 14, n. 1, p. 27-43, 1996.

ROSE, J.; GAMBLE, J.G. **Marcha Teoria e Prática da Locomoção Humana**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabra, 2007.

RUDICK, R. A.; CUTTER, G.; REINGOLD, S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 8, n. 5, p. 359-365, 2002.

RUNMARKER, Björn; ANDERSEN, Oluf. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. **Brain**, v. 116, n. 1, p. 117-134, 1993.

SABOYA, ROSAURA et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, p. 13-5, 2010.

SACCARDI, R. et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 6, p. 825-834, 2012.

SAVCI, Sema et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. **Disability and rehabilitation**, v. 27, n. 22, p. 1365-1371, 2005.

SANDROFF, Brian M. et al. Comparing two conditions of administering the six-minute walk test in people with multiple sclerosis. **International journal of MS care**, v. 16, n. 1, p. 48-54, 2014.

SCALFARI, Antonio et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. **Brain**, v. 133, n. 7, p. 1914-1929, 2010.

SHARRACK, Basil; HUGHES, Richard AC. Clinical scales for multiple sclerosis. **Journal of the neurological sciences**, v. 135, n. 1, p. 1-9, 1996.

SHIN, J. et al. Layered genetic control of DNA methylation and gene expression: A locus of multiple sclerosis in healthy individuals. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 20, p. 5733–5745, 2015.

SIMPSON, S. et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 82, n. 10, p. 1132–1141, 2011.

SNOWDEN, J. A. et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 47, n. 6, p. 770, 2012.

SOCIE, MICHAEL J.; SOSNOFF, JACOB J. Gait variability and multiple sclerosis. **Multiple sclerosis international**, v. 2013, 2013.

SOLARI, Alessandra. Role of health-related quality of life measures in the routine care of people with multiple sclerosis. **Health and quality of life outcomes**, v. 3, n. 1, p. 16, 2005.

SOLWAY, Sherra et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 256-270, 2001.

SOSPEDRA, Mireia; MARTIN, Roland. Immunology of multiple sclerosis. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 23, p. 683-747, 2005.

SULLIVAN, Keith M.; MURARO, Paolo; TYNDALL, Alan. Hematopoietic cell transplantation for autoimmune disease: updates from Europe and the United States. **Biology of blood and marrow transplantation**, v. 16, n. 1, p. S48-S56, 2010.

SUTHERLAND, D. The development of mature gait. **Gait and Posture**. v. 6, p. 163-170, 1997.

SYKES, Megan; NIKOLIC, Boris. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. **Nature**, v. 435, n. 7042, p. 620, 2005.

TAMM, Michael et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation in a patient with severe pulmonary hypertension complicating connective tissue disease. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 55, n. 10, p. 779, 1996.

TEDEHOLM, H.; SKOOG, B.; LISOVSKAJA, V. The outcome spectrum of multiple sclerosis : disability , mortality , and a cluster of predictors from onset. **J Neurol**, v. 262, n. 5, p. 1148–1163, 2015.

THOMAS ED. A history of bone marrow transplantation In: Bleum KG, Forman SJ, Appelbaum FR. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3° edição. Blackwell Publishing, Massachusetts. 2004:1-8.

THOMAS, E. Donnall. Bone marrow transplantation: a historical review. **Medicina**, v. 33, n. 3, p. 209-218, 2000.

THOMPSON, A. J. et al. Primary progressive multiple sclerosis. **Brain: a journal of neurology**, v. 120, n. 6, p. 1085-1096, 1997.

THOMPSON, Alan J.; HOBART, Jeremy C. Multiple sclerosis: assessment of disability and disability scales. **Journal of neurology**, v. 245, n. 4, p. 189-196, 1998.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 47, n. 6, p. 831-835, 2000.

THOMPSON, Alan J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162-173, 2018.

THROWER, Ben W. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. **Neurology**, v. 68, n. 24 suppl 4, p. S12-S15, 2007.

TILBERY, CP. **Esclerose Múltipla no Brasil: Aspectos Clínicos e Terapeuticos**. Vol. 1. São Paulo: Atheneu; 2004

TIZAOUI, K. et al. Association between Vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 12, n. 2, p. 243–252, 2015.

TRAPP, B. D.; RANSOHOFF, R.; RUDICK, R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. **Current opinion in neurology**, v. 12, n. 3, p. 295–302, jun. 1999.

TYNDALL, A.; SACCARDI, R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 141, n. 1, p. 1-9, 2005.

TZAKOS, Andreas G. et al. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 13, p. 1569-1587, 2005.

VAN BEKKUM, D. W. Autologous stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. **Stem Cells**, v. 17, n. 3, p. 172-178, 1999.

VAN BEKKUM, Dirk W. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. **Journal of clinical immunology**, v. 20, n. 1, p. 10-16, 2000.

VAN DER MEI, I. A. F. et al. Individual and joint action of environmental factors and risk of MS. **Neurologic clinics**, v. 29, n. 2, p. 233-255, 2011.

VASCONCELOS, C. C. F. et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 151, p. 24-30, 2016.

VAUGHAN, CHRISTOPHER L.; DAVIS, BRIAN L.; O´CONNOR. JEREMY C. **Dynamics of human gait**. Champaign: Human Kinetics, 1993.

VICTOR, M.; ROPPER, A. H. M. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases. In VICTOR, M. (ed). **Adams and Victor's Principles of Neurology**, 7a ed, Nova Iorque: McGraw-Hill, 2001.

VIEL, ERIC. **A marcha humana, a corrida e o salto: biomecânica, investigações, normas e disfunções**. Barueri: Manole, 2001.

VOLTARELLI, Júlio C. et al. Brazilian consensus on hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 125-135, 2010.

VOLTARELLI JC, MALMEGRIM KCR, DIAMOND HR; ALMEIDA-OLIVEIRA A, FERREIRA E. Imunologia do Transplante de Células tronco Hematopoiéticas. In: Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT (org.). **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 57-92

VOLTARELLI, J. C.; OUYANG, J. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in developing countries: current status and future prospectives. **Bone marrow transplantation**, v. 32, n. S1, p. S69, 2003.

VOLTARELLI, Júlio C. et al. Transplante de células tronco hematopoéticas em doenças reumáticas. Parte 2: Experiência brasileira e perspectivas futuras. **Rev Bras Reumatol**, v. 45, n. 5, p. 301-12, 2005.

VOLTARELLI, Júlio C. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em doenças reumáticas parte 1: experiência internacional. **Rev Bras Reumatol**, v. 45, n. 4, p. 229-41, 2005.

VOLTARELLI, Júlio César. Transplante de células tronco hematopoéticas para doenças auto-imunes no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 24, n. 1, p. 9-13, 2002.

WAJDA, DOUGLAS A. et al. Preliminary investigation of gait initiation and falls in multiple sclerosis. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 96, n. 6, p. 1098-1102, 2015.

WARWICK, A. P. et al. Progression of cervical intraepithelial neoplasia to cervical cancer: Interactions of cytochrome P450 CYP2D6 EM and glutathione S-transferase GSTM1 null genotypes and cigarette smoking. **British Journal of Cancer**, v. 70, n. 4, p. 704–708, 1994.

WEINSHENKER, Brian G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. **Brain**, v. 112, n. 1, p. 133-146, 1989.

WESTERLIND, Helga et al. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 20, n. 12, p. 1578-1583, 2014.

WHITTLE, M. W. Gait analysis: an introduction. 2. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008. 2008.

YOUNG, C. A. Factors predisposing to the development of multiple sclerosis. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 104, n. 5, p. 383-386, 2011.

ZIEMSSEN, T. et al. Evaluation of study and patient characteristics of clinical studies in primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0138243, 2015.

ANEXOS

ANEXO 1

Sistemas Funcionais e Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, Kurtzke)

Sistemas Funcionais

1. Funções Piramidais

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade motora

2. Incapacidade mínima

3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave

4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia

5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia

6. Quadriplegia

V. Desconhecido

2. Funções Cerebelares

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade

2. Ataxia discreta em qualquer membro

3. Ataxia moderada do tronco ou de membros

4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia

V. Desconhecido

3. Funções do Tronco Cerebral

0. Normal

1. Somente sinais anormais

2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve

3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos

4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada

5. Incapacidade de deglutir ou falar

V. Desconhecido

4. Funções Sensitivas

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros

V. Desconhecido

5. Funções Vesicais

0. Normal

1. Sintomas urinários sem incontinência

2. Incontinência {ou igual uma vez por semana

3. Incontinência }ou igual uma vez por semana

4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia

5. Caracterização contínua

6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

6. Funções intestinais

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência

2. Obstipação diária sem incontinência

3. Obstipação < uma vez por semana

4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária

5. Sem controle de esfíncter retal

6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. desconhecido

7. Funções Visuais

0. Normal

1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30

2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59

3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99

5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60

6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60

V. Desconhecido

8. Funções mentais

0. Normal

1. Alterações apenas do humor

2. Diminuição discreta da mentação

3. Diminuição normal da mentação

4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)

5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica

V. Desconhecido

9. Outras funções

0. Nenhuma

1. Qualquer outro achado devido à EM

2. Desconhecido

Escala Expandida do Estado de Incapacidade – EDSS

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

1.0 Sem incapacidade (1 SF grau 1);

1.5 Sem incapacidade (2 SF grau 1);

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

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

3.0 Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1) deambulando plenamente;

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

4.0 Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 01);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.0 Morte por esclerose múltipla

ANEXO 2

Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR, EMSP e EMRR

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMPP (pré) vs EMPP (6m)	0,10	0,83	-0,80	1,00
EMPP (pré) vs EMPP (1a)	0,10	0,83	-0,80	1,00
EMPP (pré) vs EMPP (2a)	-0,48	0,33	-1,44	0,48
EMPP (pré) vs EMPP (3a)	-0,48	0,33	-1,44	0,48
EMPP (pré) vs EMPP (4a)	-0,74	0,17	-1,80	0,31
EMPP (pré) vs EMPP (5a)	-1,08	0,05	-2,13	-0,02
EMPP (pré) vs EMPP (6a)	-1,45	<0,01	-2,41	-0,49
EMPP (pré) vs EMPP (7a)	-1,45	<0,01	-2,41	-0,49
EMPP (pré) vs EMPP (8a)	-0,93	0,26	-2,54	0,68
EMPP (pré) vs EMPP (9a)	-0,93	0,26	-2,54	0,68
EMPP (6m) vs EMPP (1a)	0,00	1,00	-0,90	0,90
EMPP (6m) vs EMPP (2a)	-0,58	0,24	-1,54	0,38
EMPP (6m) vs EMPP (3a)	-0,58	0,24	-1,54	0,38
EMPP (6m) vs EMPP (4a)	-0,84	0,12	-1,90	0,21
EMPP (6m) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,23	-0,12
EMPP (6m) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (6m) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (6m) vs EMPP (8a)	-1,03	0,21	-2,64	0,58
EMPP (6m) vs EMPP (9a)	-1,03	0,21	-2,64	0,58
EMPP (1a) vs EMPP (2a)	-0,58	0,24	-1,54	0,38
EMPP (1a) vs EMPP (3a)	-0,58	0,24	-1,54	0,38
EMPP (1a) vs EMPP (4a)	-0,84	0,12	-1,90	0,21
EMPP (1a) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,23	-0,12
EMPP (1a) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (1a) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,51	-0,59
EMPP (1a) vs EMPP (8a)	-1,03	0,21	-2,64	0,58
EMPP (1a) vs EMPP (9a)	-1,03	0,21	-2,64	0,58
EMPP (2a) vs EMPP (3a)	0,00	1,00	-1,00	1,00
EMPP (2a) vs EMPP (4a)	-0,26	0,64	-1,36	0,83
EMPP (2a) vs EMPP (5a)	-0,60	0,28	-1,69	0,50
EMPP (2a) vs EMPP (6a)	-0,97	0,06	-2,00	0,05

EMPP (2a) vs EMPP (7a)	-0,97	0,06	-2,00	0,05
EMPP (2a) vs EMPP (8a)	-0,45	0,59	-2,09	1,19
EMPP (2a) vs EMPP (9a)	-0,45	0,59	-2,09	1,19
EMPP (3a) vs EMPP (4a)	-0,26	0,64	-1,36	0,83
EMPP (3a) vs EMPP (5a)	-0,60	0,28	-1,69	0,50
EMPP (3a) vs EMPP (6a)	-0,97	0,06	-2,00	0,05
EMPP (3a) vs EMPP (7a)	-0,97	0,06	-2,00	0,05
EMPP (3a) vs EMPP (8a)	-0,45	0,59	-2,09	1,19
EMPP (3a) vs EMPP (9a)	-0,45	0,59	-2,09	1,19
EMPP (4a) vs EMPP (5a)	-0,33	0,57	-1,49	0,82
EMPP (4a) vs EMPP (6a)	-0,71	0,20	-1,81	0,38
EMPP (4a) vs EMPP (7a)	-0,71	0,20	-1,81	0,38
EMPP (4a) vs EMPP (8a)	-0,18	0,83	-1,86	1,49
EMPP (4a) vs EMPP (9a)	-0,18	0,83	-1,86	1,49
EMPP (5a) vs EMPP (6a)	-0,38	0,50	-1,47	0,72
EMPP (5a) vs EMPP (7a)	-0,38	0,50	-1,47	0,72
EMPP (5a) vs EMPP (8a)	0,15	0,86	-1,53	1,83
EMPP (5a) vs EMPP (9a)	0,15	0,86	-1,53	1,83
EMPP (6a) vs EMPP (7a)	0,00	1,00	-1,00	1,00
EMPP (6a) vs EMPP (8a)	0,53	0,53	-1,11	2,16
EMPP (6a) vs EMPP (9a)	0,53	0,53	-1,11	2,16
EMPP (7a) vs EMPP (8a)	0,53	0,53	-1,11	2,16
EMPP (7a) vs EMPP (9a)	0,53	0,53	-1,11	2,16
EMPP (8a) vs EMPP (9a)	0,00	1,00	-2,00	2,00

EMRR (pré) vs EMRR (6m)	-0,05	0,81	-0,50	0,39
EMRR (pré) vs EMRR (1a)	-0,04	0,87	-0,49	0,41
EMRR (pré) vs EMRR (2a)	-0,02	0,94	-0,49	0,45
EMRR (pré) vs EMRR (3a)	0,07	0,78	-0,43	0,57
EMRR (pré) vs EMRR (4a)	-0,19	0,48	-0,74	0,35
EMRR (pré) vs EMRR (5a)	-0,39	0,17	-0,96	0,17
EMRR (pré) vs EMRR (6a)	-0,55	0,08	-1,16	0,07
EMRR (pré) vs EMRR (7a)	-1,07	<0,01	-1,68	-0,45
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-1,38	<0,01	-2,07	-0,70
EMRR (pré) vs EMRR (9a)	-1,18	<0,01	-1,86	-0,50
EMRR (pré) vs EMRR (10a)	-1,26	<0,01	-1,95	-0,58
EMRR (pré) vs EMRR (11a)	-1,02	0,01	-1,83	-0,21

EMRR (pré) vs EMRR (12a)	-1,59	<0,01	-2,68	-0,50
EMRR (6m) vs EMRR (1a)	0,02	0,95	-0,43	0,46
EMRR (6m) vs EMRR (2a)	0,04	0,88	-0,43	0,50
EMRR (6m) vs EMRR (3a)	0,13	0,62	-0,37	0,63
EMRR (6m) vs EMRR (4a)	-0,14	0,61	-0,68	0,40
EMRR (6m) vs EMRR (5a)	-0,34	0,24	-0,90	0,22
EMRR (6m) vs EMRR (6a)	-0,49	0,11	-1,10	0,12
EMRR (6m) vs EMRR (7a)	-1,01	<0,01	-1,62	-0,40
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-1,33	<0,01	-2,01	-0,65
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,13	<0,01	-1,81	-0,44
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,21	<0,01	-1,89	-0,53
EMRR (6m) vs EMRR (11a)	-0,97	0,02	-1,77	-0,16
EMRR (6m) vs EMRR (12a)	-1,54	<0,01	-2,62	-0,45
EMRR (1a) vs EMRR (2a)	0,02	0,93	-0,45	0,49
EMRR (1a) vs EMRR (3a)	0,11	0,66	-0,39	0,61
EMRR (1a) vs EMRR (4a)	-0,16	0,58	-0,70	0,39
EMRR (1a) vs EMRR (5a)	-0,35	0,22	-0,92	0,21
EMRR (1a) vs EMRR (6a)	-0,51	0,10	-1,12	0,10
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-1,03	<0,01	-1,64	-0,41
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,35	<0,01	-2,03	-0,66
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,14	<0,01	-1,83	-0,46
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,23	<0,01	-1,91	-0,54
EMRR (1a) vs EMRR (11a)	-0,98	0,02	-1,79	-0,17
EMRR (1a) vs EMRR (12a)	-1,55	<0,01	-2,64	-0,46
EMRR (2a) vs EMRR (3a)	0,09	0,73	-0,42	0,61
EMRR (2a) vs EMRR (4a)	-0,18	0,54	-0,73	0,38
EMRR (2a) vs EMRR (5a)	-0,37	0,21	-0,96	0,21
EMRR (2a) vs EMRR (6a)	-0,53	0,10	-1,16	0,10
EMRR (2a) vs EMRR (7a)	-1,05	<0,01	-1,67	-0,42
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-1,37	<0,01	-2,06	-0,67
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,16	<0,01	-1,86	-0,46
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,24	<0,01	-1,94	-0,55
EMRR (2a) vs EMRR (11a)	-1,00	0,02	-1,82	-0,18
EMRR (2a) vs EMRR (12a)	-1,57	<0,01	-2,67	-0,47
EMRR (3a) vs EMRR (4a)	-0,27	0,36	-0,84	0,31
EMRR (3a) vs EMRR (5a)	-0,47	0,13	-1,07	0,14
EMRR (3a) vs EMRR (6a)	-0,62	0,06	-1,26	0,03
EMRR (3a) vs EMRR (7a)	-1,14	<0,01	-1,78	-0,49

EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,46	<0,01	-2,17	-0,74
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,25	<0,01	-1,97	-0,54
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,34	<0,01	-2,05	-0,62
EMRR (3a) vs EMRR (11a)	-1,09	0,01	-1,93	-0,26
EMRR (3a) vs EMRR (12a)	-1,66	<0,01	-2,77	-0,55
EMRR (4a) vs EMRR (5a)	-0,20	0,54	-0,83	0,43
EMRR (4a) vs EMRR (6a)	-0,35	0,30	-1,02	0,32
EMRR (4a) vs EMRR (7a)	-0,87	0,01	-1,54	-0,20
EMRR (4a) vs EMRR (8a)	-1,19	<0,01	-1,93	-0,45
EMRR (4a) vs EMRR (9a)	-0,99	<0,01	-1,72	-0,25
EMRR (4a) vs EMRR (10a)	-1,07	<0,01	-1,81	-0,33
EMRR (4a) vs EMRR (11a)	-0,83	0,06	-1,68	0,03
EMRR (4a) vs EMRR (12a)	-1,40	0,01	-2,52	-0,27
EMRR (5a) vs EMRR (6a)	-0,15	0,65	-0,83	0,52
EMRR (5a) vs EMRR (7a)	-0,67	0,05	-1,35	0,00
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-0,99	<0,01	-1,73	-0,25
EMRR (5a) vs EMRR (9a)	-0,79	0,04	-1,53	-0,05
EMRR (5a) vs EMRR (10a)	-0,87	0,02	-1,61	-0,13
EMRR (5a) vs EMRR (11a)	-0,63	0,15	-1,48	0,23
EMRR (5a) vs EMRR (12a)	-1,20	0,04	-2,32	-0,07
EMRR (6a) vs EMRR (7a)	-0,52	0,15	-1,23	0,19
EMRR (6a) vs EMRR (8a)	-0,84	0,03	-1,61	-0,06
EMRR (6a) vs EMRR (9a)	-0,63	0,11	-1,41	0,14
EMRR (6a) vs EMRR (10a)	-0,72	0,07	-1,49	0,06
EMRR (6a) vs EMRR (11a)	-0,47	0,30	-1,36	0,42
EMRR (6a) vs EMRR (12a)	-1,04	0,07	-2,19	0,11
EMRR (7a) vs EMRR (8a)	-0,32	0,42	-1,09	0,45
EMRR (7a) vs EMRR (9a)	-0,11	0,77	-0,90	0,67
EMRR (7a) vs EMRR (10a)	-0,20	0,62	-0,98	0,59
EMRR (7a) vs EMRR (11a)	0,05	0,92	-0,85	0,95
EMRR (7a) vs EMRR (12a)	-0,52	0,37	-1,67	0,63
EMRR (8a) vs EMRR (9a)	0,20	0,63	-0,64	1,05
EMRR (8a) vs EMRR (10a)	0,12	0,78	-0,72	0,96
EMRR (8a) vs EMRR (11a)	0,36	0,45	-0,59	1,32
EMRR (8a) vs EMRR (12a)	-0,21	0,74	-1,40	0,99
EMRR (9a) vs EMRR (10a)	-0,08	0,84	-0,90	0,73
EMRR (9a) vs EMRR (11a)	0,16	0,73	-0,76	1,08
EMRR (9a) vs EMRR (12a)	-0,41	0,50	-1,59	0,77

EMRR (10a) vs EMRR (11a)	0,24	0,60	-0,68	1,17
EMRR (10a) vs EMRR (12a)	-0,33	0,59	-1,51	0,85
EMRR (11a) vs EMRR (12a)	-0,57	0,37	-1,81	0,68

EMSP (pré) vs EMSP (6m)	0,45	<0,01	0,18	0,72
EMSP (pré) vs EMSP (1a)	0,43	<0,01	0,16	0,70
EMSP (pré) vs EMSP (2a)	0,29	0,04	0,01	0,56
EMSP (pré) vs EMSP (3a)	0,29	0,04	0,01	0,58
EMSP (pré) vs EMSP (4a)	0,21	0,20	-0,11	0,53
EMSP (pré) vs EMSP (5a)	0,03	0,84	-0,29	0,36
EMSP (pré) vs EMSP (6a)	-0,09	0,60	-0,42	0,24
EMSP (pré) vs EMSP (7a)	-0,21	0,22	-0,55	0,13
EMSP (pré) vs EMSP (8a)	-0,32	0,08	-0,67	0,04
EMSP (pré) vs EMSP (9a)	-0,26	0,16	-0,61	0,10
EMSP (pré) vs EMSP (10a)	-0,15	0,46	-0,56	0,25
EMSP (pré) vs EMSP (11a)	-0,04	0,87	-0,52	0,44
EMSP (pré) vs EMSP (12a)	-0,45	0,16	-1,08	0,18
EMSP (pré) vs EMSP (13a)	-0,06	0,91	-1,11	1,00
EMSP (6m) vs EMSP (1a)	-0,01	0,92	-0,29	0,26
EMSP (6m) vs EMSP (2a)	-0,16	0,26	-0,44	0,12
EMSP (6m) vs EMSP (3a)	-0,15	0,30	-0,44	0,13
EMSP (6m) vs EMSP (4a)	-0,23	0,15	-0,56	0,09
EMSP (6m) vs EMSP (5a)	-0,41	0,01	-0,74	-0,09
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,53	<0,01	-0,86	-0,21
EMSP (6m) vs EMSP (7a)	-0,66	<0,01	-1,00	-0,32
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,76	<0,01	-1,11	-0,41
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,70	<0,01	-1,06	-0,34
EMSP (6m) vs EMSP (10a)	-0,60	<0,01	-1,01	-0,19
EMSP (6m) vs EMSP (11a)	-0,48	0,05	-0,97	0,00
EMSP (6m) vs EMSP (12a)	-0,89	<0,01	-1,53	-0,26
EMSP (6m) vs EMSP (13a)	-0,50	0,35	-1,56	0,55
EMSP (1a) vs EMSP (2a)	-0,15	0,30	-0,42	0,13
EMSP (1a) vs EMSP (3a)	-0,14	0,35	-0,42	0,15
EMSP (1a) vs EMSP (4a)	-0,22	0,18	-0,54	0,10
EMSP (1a) vs EMSP (5a)	-0,40	0,02	-0,73	-0,07
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,52	<0,01	-0,85	-0,19
EMSP (1a) vs EMSP (7a)	-0,64	<0,01	-0,99	-0,30
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,75	<0,01	-1,10	-0,40

EMSP (1a) vs EMSP (9a)	-0,69	<0,01	-1,04	-0,33
EMSP (1a) vs EMSP (10a)	-0,59	<0,01	-0,99	-0,18
EMSP (1a) vs EMSP (11a)	-0,47	0,06	-0,96	0,01
EMSP (1a) vs EMSP (12a)	-0,88	<0,01	-1,51	-0,25
EMSP (1a) vs EMSP (13a)	-0,49	0,36	-1,55	0,57
EMSP (2a) vs EMSP (3a)	0,01	0,96	-0,28	0,30
EMSP (2a) vs EMSP (4a)	-0,08	0,65	-0,40	0,25
EMSP (2a) vs EMSP (5a)	-0,25	0,13	-0,58	0,08
EMSP (2a) vs EMSP (6a)	-0,38	0,03	-0,71	-0,04
EMSP (2a) vs EMSP (7a)	-0,50	<0,01	-0,84	-0,15
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,60	<0,01	-0,96	-0,25
EMSP (2a) vs EMSP (9a)	-0,54	<0,01	-0,90	-0,18
EMSP (2a) vs EMSP (10a)	-0,44	0,03	-0,85	-0,03
EMSP (2a) vs EMSP (11a)	-0,33	0,19	-0,81	0,16
EMSP (2a) vs EMSP (12a)	-0,74	0,02	-1,37	-0,10
EMSP (2a) vs EMSP (13a)	-0,34	0,52	-1,40	0,71
EMSP (3a) vs EMSP (4a)	-0,08	0,62	-0,41	0,25
EMSP (3a) vs EMSP (5a)	-0,26	0,12	-0,60	0,07
EMSP (3a) vs EMSP (6a)	-0,38	0,03	-0,72	-0,05
EMSP (3a) vs EMSP (7a)	-0,51	<0,01	-0,86	-0,16
EMSP (3a) vs EMSP (8a)	-0,61	<0,01	-0,97	-0,25
EMSP (3a) vs EMSP (9a)	-0,55	<0,01	-0,91	-0,19
EMSP (3a) vs EMSP (10a)	-0,45	0,03	-0,86	-0,04
EMSP (3a) vs EMSP (11a)	-0,33	0,18	-0,82	0,16
EMSP (3a) vs EMSP (12a)	-0,74	0,02	-1,38	-0,11
EMSP (3a) vs EMSP (13a)	-0,35	0,51	-1,41	0,71
EMSP (4a) vs EMSP (5a)	-0,18	0,33	-0,54	0,18
EMSP (4a) vs EMSP (6a)	-0,30	0,11	-0,67	0,06
EMSP (4a) vs EMSP (7a)	-0,42	0,03	-0,80	-0,05
EMSP (4a) vs EMSP (8a)	-0,53	<0,01	-0,91	-0,14
EMSP (4a) vs EMSP (9a)	-0,47	0,02	-0,85	-0,08
EMSP (4a) vs EMSP (10a)	-0,37	0,10	-0,80	0,07
EMSP (4a) vs EMSP (11a)	-0,25	0,33	-0,76	0,26
EMSP (4a) vs EMSP (12a)	-0,66	0,05	-1,31	-0,01
EMSP (4a) vs EMSP (13a)	-0,27	0,62	-1,34	0,80
EMSP (5a) vs EMSP (6a)	-0,12	0,51	-0,49	0,24
EMSP (5a) vs EMSP (7a)	-0,25	0,20	-0,62	0,13
EMSP (5a) vs EMSP (8a)	-0,35	0,08	-0,73	0,04

EMSP (5a) vs EMSP (9a)	-0,29	0,15	-0,68	0,10
EMSP (5a) vs EMSP (10a)	-0,19	0,40	-0,62	0,25
EMSP (5a) vs EMSP (11a)	-0,07	0,78	-0,58	0,44
EMSP (5a) vs EMSP (12a)	-0,48	0,15	-1,13	0,17
EMSP (5a) vs EMSP (13a)	-0,09	0,87	-1,16	0,98
EMSP (6a) vs EMSP (7a)	-0,12	0,52	-0,50	0,25
EMSP (6a) vs EMSP (8a)	-0,23	0,25	-0,61	0,16
EMSP (6a) vs EMSP (9a)	-0,17	0,40	-0,56	0,23
EMSP (6a) vs EMSP (10a)	-0,06	0,77	-0,50	0,37
EMSP (6a) vs EMSP (11a)	0,05	0,85	-0,46	0,56
EMSP (6a) vs EMSP (12a)	-0,36	0,28	-1,01	0,29
EMSP (6a) vs EMSP (13a)	0,03	0,95	-1,04	1,10
EMSP (7a) vs EMSP (8a)	-0,10	0,61	-0,50	0,29
EMSP (7a) vs EMSP (9a)	-0,04	0,83	-0,44	0,36
EMSP (7a) vs EMSP (10a)	0,06	0,80	-0,39	0,50
EMSP (7a) vs EMSP (11a)	0,17	0,51	-0,34	0,69
EMSP (7a) vs EMSP (12a)	-0,24	0,48	-0,89	0,42
EMSP (7a) vs EMSP (13a)	0,15	0,78	-0,92	1,23
EMSP (8a) vs EMSP (9a)	0,06	0,77	-0,35	0,47
EMSP (8a) vs EMSP (10a)	0,16	0,48	-0,29	0,62
EMSP (8a) vs EMSP (11a)	0,28	0,30	-0,25	0,80
EMSP (8a) vs EMSP (12a)	-0,13	0,69	-0,80	0,53
EMSP (8a) vs EMSP (13a)	0,26	0,64	-0,82	1,33
EMSP (9a) vs EMSP (10a)	0,10	0,66	-0,35	0,55
EMSP (9a) vs EMSP (11a)	0,22	0,42	-0,31	0,74
EMSP (9a) vs EMSP (12a)	-0,19	0,57	-0,86	0,47
EMSP (9a) vs EMSP (13a)	0,20	0,72	-0,88	1,27
EMSP (10a) vs EMSP (11a)	0,11	0,68	-0,44	0,67
EMSP (10a) vs EMSP (12a)	-0,30	0,40	-0,98	0,39
EMSP (10a) vs EMSP (13a)	0,10	0,86	-0,99	1,18
EMSP (11a) vs EMSP (12a)	-0,41	0,27	-1,14	0,32
EMSP (11a) vs EMSP (13a)	-0,02	0,97	-1,13	1,10
EMSP (12a) vs EMSP (13a)	0,39	0,51	-0,79	1,57

Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMPP, EMSP e EMRR Gad- pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMPP (pré) vs EMPP (6m)	0,10	0,82	-0,79	0,99
EMPP (pré) vs EMPP (1a)	0,10	0,82	-0,79	0,99
EMPP (pré) vs EMPP (2a)	-0,48	0,32	-1,43	0,47
EMPP (pré) vs EMPP (3a)	-0,48	0,32	-1,43	0,47
EMPP (pré) vs EMPP (4a)	-0,74	0,16	-1,79	0,30
EMPP (pré) vs EMPP (5a)	-1,08	0,04	-2,12	-0,03
EMPP (pré) vs EMPP (6a)	-1,45	<0,01	-2,40	-0,50
EMPP (pré) vs EMPP (7a)	-1,45	<0,01	-2,40	-0,50
EMPP (pré) vs EMPP (8a)	-0,93	0,25	-2,52	0,67
EMPP (pré) vs EMPP (9a)	-0,93	0,25	-2,52	0,67
EMPP (6m) vs EMPP (1a)	0,00	1,00	-0,89	0,89
EMPP (6m) vs EMPP (2a)	-0,58	0,23	-1,53	0,37
EMPP (6m) vs EMPP (3a)	-0,58	0,23	-1,53	0,37
EMPP (6m) vs EMPP (4a)	-0,84	0,11	-1,89	0,20
EMPP (6m) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,22	-0,13
EMPP (6m) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (6m) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (6m) vs EMPP (8a)	-1,03	0,21	-2,62	0,57
EMPP (6m) vs EMPP (9a)	-1,03	0,21	-2,62	0,57
EMPP (1a) vs EMPP (2a)	-0,58	0,23	-1,53	0,37
EMPP (1a) vs EMPP (3a)	-0,58	0,23	-1,53	0,37
EMPP (1a) vs EMPP (4a)	-0,84	0,11	-1,89	0,20
EMPP (1a) vs EMPP (5a)	-1,18	0,03	-2,22	-0,13
EMPP (1a) vs EMPP (6a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (1a) vs EMPP (7a)	-1,55	<0,01	-2,50	-0,60
EMPP (1a) vs EMPP (8a)	-1,03	0,21	-2,62	0,57
EMPP (1a) vs EMPP (9a)	-1,03	0,21	-2,62	0,57
EMPP (2a) vs EMPP (3a)	0,00	1,00	-0,99	0,99
EMPP (2a) vs EMPP (4a)	-0,26	0,63	-1,35	0,82
EMPP (2a) vs EMPP (5a)	-0,60	0,28	-1,68	0,49
EMPP (2a) vs EMPP (6a)	-0,97	0,06	-1,99	0,04
EMPP (2a) vs EMPP (7a)	-0,97	0,06	-1,99	0,04
EMPP (2a) vs EMPP (8a)	-0,45	0,59	-2,07	1,17

EMPP (2a) vs EMPP (9a)	-0,45	0,59	-2,07	1,17
EMPP (3a) vs EMPP (4a)	-0,26	0,63	-1,35	0,82
EMPP (3a) vs EMPP (5a)	-0,60	0,28	-1,68	0,49
EMPP (3a) vs EMPP (6a)	-0,97	0,06	-1,99	0,04
EMPP (3a) vs EMPP (7a)	-0,97	0,06	-1,99	0,04
EMPP (3a) vs EMPP (8a)	-0,45	0,59	-2,07	1,17
EMPP (3a) vs EMPP (9a)	-0,45	0,59	-2,07	1,17
EMPP (4a) vs EMPP (5a)	-0,33	0,57	-1,48	0,81
EMPP (4a) vs EMPP (6a)	-0,71	0,20	-1,79	0,37
EMPP (4a) vs EMPP (7a)	-0,71	0,20	-1,79	0,37
EMPP (4a) vs EMPP (8a)	-0,18	0,83	-1,85	1,48
EMPP (4a) vs EMPP (9a)	-0,18	0,83	-1,85	1,48
EMPP (5a) vs EMPP (6a)	-0,38	0,50	-1,46	0,71
EMPP (5a) vs EMPP (7a)	-0,38	0,50	-1,46	0,71
EMPP (5a) vs EMPP (8a)	0,15	0,86	-1,51	1,81
EMPP (5a) vs EMPP (9a)	0,15	0,86	-1,51	1,81
EMPP (6a) vs EMPP (7a)	0,00	1,00	-0,99	0,99
EMPP (6a) vs EMPP (8a)	0,53	0,52	-1,09	2,15
EMPP (6a) vs EMPP (9a)	0,53	0,52	-1,09	2,15
EMPP (7a) vs EMPP (8a)	0,53	0,52	-1,09	2,15
EMPP (7a) vs EMPP (9a)	0,53	0,52	-1,09	2,15
EMPP (8a) vs EMPP (9a)	0,00	1,00	-1,98	1,98
EMRR (pré) vs EMRR (6m)	-0,21	0,57	-0,96	0,54
EMRR (pré) vs EMRR (1a)	-0,26	0,52	-1,05	0,53
EMRR (pré) vs EMRR (2a)	-0,18	0,67	-1,02	0,66
EMRR (pré) vs EMRR (3a)	-0,28	0,51	-1,12	0,56
EMRR (pré) vs EMRR (4a)	-0,98	0,02	-1,82	-0,14
EMRR (pré) vs EMRR (5a)	-1,00	0,02	-1,84	-0,17
EMRR (pré) vs EMRR (6a)	-1,10	0,01	-1,94	-0,27
EMRR (pré) vs EMRR (7a)	-1,47	<0,01	-2,37	-0,57
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-2,23	<0,01	-3,39	-1,07
EMRR (pré) vs EMRR (9a)	-1,47	<0,01	-2,37	-0,57
EMRR (pré) vs EMRR (10a)	-1,59	<0,01	-2,50	-0,69
EMRR (pré) vs EMRR (11a)	-1,35	<0,01	-2,35	-0,35
EMRR (pré) vs EMRR (12a)	-1,95	<0,01	-3,11	-0,79
EMRR (6m) vs EMRR (1a)	-0,04	0,91	-0,84	0,75
EMRR (6m) vs EMRR (2a)	0,03	0,94	-0,80	0,87

EMRR (6m) vs EMRR (3a)	-0,07	0,88	-0,90	0,77
EMRR (6m) vs EMRR (4a)	-0,77	0,07	-1,60	0,07
EMRR (6m) vs EMRR (5a)	-0,79	0,06	-1,63	0,05
EMRR (6m) vs EMRR (6a)	-0,89	0,04	-1,73	-0,05
EMRR (6m) vs EMRR (7a)	-1,25	<0,01	-2,16	-0,35
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-2,01	<0,01	-3,17	-0,85
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,26	<0,01	-2,16	-0,35
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,38	<0,01	-2,28	-0,48
EMRR (6m) vs EMRR (11a)	-1,14	0,03	-2,13	-0,14
EMRR (6m) vs EMRR (12a)	-1,74	<0,01	-2,90	-0,58
EMRR (1a) vs EMRR (2a)	0,08	0,86	-0,78	0,93
EMRR (1a) vs EMRR (3a)	-0,02	0,96	-0,88	0,83
EMRR (1a) vs EMRR (4a)	-0,72	0,10	-1,58	0,13
EMRR (1a) vs EMRR (5a)	-0,75	0,09	-1,60	0,11
EMRR (1a) vs EMRR (6a)	-0,85	0,05	-1,70	0,01
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-1,21	<0,01	-2,13	-0,29
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,97	<0,01	-3,14	-0,80
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,21	<0,01	-2,13	-0,29
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,34	<0,01	-2,25	-0,42
EMRR (1a) vs EMRR (11a)	-1,09	0,03	-2,10	-0,08
EMRR (1a) vs EMRR (12a)	-1,69	<0,01	-2,87	-0,52
EMRR (2a) vs EMRR (3a)	-0,10	0,82	-0,99	0,79
EMRR (2a) vs EMRR (4a)	-0,80	0,08	-1,69	0,09
EMRR (2a) vs EMRR (5a)	-0,82	0,07	-1,73	0,08
EMRR (2a) vs EMRR (6a)	-0,92	0,04	-1,83	-0,02
EMRR (2a) vs EMRR (7a)	-1,29	<0,01	-2,24	-0,34
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-2,05	<0,01	-3,24	-0,85
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,29	<0,01	-2,25	-0,33
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,41	<0,01	-2,38	-0,45
EMRR (2a) vs EMRR (11a)	-1,17	0,03	-2,23	-0,11
EMRR (2a) vs EMRR (12a)	-1,77	<0,01	-2,97	-0,57
EMRR (3a) vs EMRR (4a)	-0,70	0,12	-1,59	0,19
EMRR (3a) vs EMRR (5a)	-0,72	0,11	-1,63	0,18
EMRR (3a) vs EMRR (6a)	-0,82	0,07	-1,73	0,08
EMRR (3a) vs EMRR (7a)	-1,19	0,01	-2,14	-0,24
EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,95	<0,01	-3,14	-0,75
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,19	0,02	-2,15	-0,23
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,31	<0,01	-2,28	-0,35

EMRR (3a) vs EMRR (11a)	-1,07	0,05	-2,13	-0,01
EMRR (3a) vs EMRR (12a)	-1,67	<0,01	-2,87	-0,47
EMRR (4a) vs EMRR (5a)	-0,02	0,96	-0,93	0,88
EMRR (4a) vs EMRR (6a)	-0,12	0,79	-1,03	0,78
EMRR (4a) vs EMRR (7a)	-0,49	0,31	-1,44	0,46
EMRR (4a) vs EMRR (8a)	-1,25	0,04	-2,44	-0,05
EMRR (4a) vs EMRR (9a)	-0,49	0,32	-1,45	0,47
EMRR (4a) vs EMRR (10a)	-0,61	0,21	-1,58	0,35
EMRR (4a) vs EMRR (11a)	-0,37	0,49	-1,43	0,69
EMRR (4a) vs EMRR (12a)	-0,97	0,11	-2,17	0,23
EMRR (5a) vs EMRR (6a)	-0,10	0,82	-0,99	0,79
EMRR (5a) vs EMRR (7a)	-0,46	0,34	-1,41	0,48
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-1,22	0,05	-2,42	-0,03
EMRR (5a) vs EMRR (9a)	-0,47	0,33	-1,41	0,48
EMRR (5a) vs EMRR (10a)	-0,59	0,22	-1,54	0,36
EMRR (5a) vs EMRR (11a)	-0,35	0,51	-1,38	0,69
EMRR (5a) vs EMRR (12a)	-0,95	0,12	-2,14	0,25
EMRR (6a) vs EMRR (7a)	-0,36	0,45	-1,31	0,58
EMRR (6a) vs EMRR (8a)	-1,12	0,07	-2,32	0,07
EMRR (6a) vs EMRR (9a)	-0,37	0,45	-1,31	0,58
EMRR (6a) vs EMRR (10a)	-0,49	0,31	-1,44	0,46
EMRR (6a) vs EMRR (11a)	-0,25	0,64	-1,28	0,79
EMRR (6a) vs EMRR (12a)	-0,85	0,16	-2,04	0,35
EMRR (7a) vs EMRR (8a)	-0,76	0,23	-1,99	0,47
EMRR (7a) vs EMRR (9a)	0,00	1,00	-1,01	1,01
EMRR (7a) vs EMRR (10a)	-0,13	0,81	-1,13	0,88
EMRR (7a) vs EMRR (11a)	0,12	0,83	-0,98	1,21
EMRR (7a) vs EMRR (12a)	-0,48	0,44	-1,72	0,75
EMRR (8a) vs EMRR (9a)	0,76	0,23	-0,48	1,99
EMRR (8a) vs EMRR (10a)	0,63	0,31	-0,60	1,87
EMRR (8a) vs EMRR (11a)	0,88	0,19	-0,44	2,19
EMRR (8a) vs EMRR (12a)	0,27	0,71	-1,16	1,70
EMRR (9a) vs EMRR (10a)	-0,13	0,80	-1,12	0,87
EMRR (9a) vs EMRR (11a)	0,12	0,83	-0,96	1,20
EMRR (9a) vs EMRR (12a)	-0,48	0,44	-1,72	0,75
EMRR (10a) vs EMRR (11a)	0,24	0,66	-0,83	1,32
EMRR (10a) vs EMRR (12a)	-0,36	0,57	-1,59	0,87

EMRR (11a) vs EMRR (12a)	-0,60	0,36	-1,90	0,69
EMSP (pré) vs EMSP (6m)	0,37	0,07	-0,02	0,75
EMSP (pré) vs EMSP (1a)	0,37	0,06	-0,02	0,77
EMSP (pré) vs EMSP (2a)	0,28	0,17	-0,12	0,69
EMSP (pré) vs EMSP (3a)	0,24	0,24	-0,16	0,65
EMSP (pré) vs EMSP (4a)	0,06	0,78	-0,37	0,49
EMSP (pré) vs EMSP (5a)	0,16	0,51	-0,31	0,62
EMSP (pré) vs EMSP (6a)	-0,13	0,60	-0,60	0,35
EMSP (pré) vs EMSP (7a)	-0,02	0,93	-0,50	0,45
EMSP (pré) vs EMSP (8a)	-0,21	0,41	-0,69	0,28
EMSP (pré) vs EMSP (9a)	-0,09	0,72	-0,58	0,40
EMSP (pré) vs EMSP (10a)	0,00	1,00	-0,54	0,54
EMSP (pré) vs EMSP (11a)	0,18	0,56	-0,43	0,80
EMSP (pré) vs EMSP (12a)	-0,26	0,52	-1,04	0,52
EMSP (pré) vs EMSP (13a)	0,00	0,99	-1,07	1,06
EMSP (6m) vs EMSP (1a)	0,01	0,97	-0,39	0,40
EMSP (6m) vs EMSP (2a)	-0,08	0,69	-0,49	0,32
EMSP (6m) vs EMSP (3a)	-0,12	0,56	-0,53	0,28
EMSP (6m) vs EMSP (4a)	-0,30	0,17	-0,73	0,13
EMSP (6m) vs EMSP (5a)	-0,21	0,38	-0,67	0,26
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,49	0,04	-0,97	-0,02
EMSP (6m) vs EMSP (7a)	-0,39	0,11	-0,86	0,09
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,57	0,02	-1,06	-0,08
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,45	0,07	-0,94	0,03
EMSP (6m) vs EMSP (10a)	-0,37	0,18	-0,90	0,17
EMSP (6m) vs EMSP (11a)	-0,18	0,56	-0,80	0,43
EMSP (6m) vs EMSP (12a)	-0,62	0,12	-1,40	0,16
EMSP (6m) vs EMSP (13a)	-0,37	0,50	-1,43	0,70
EMSP (1a) vs EMSP (2a)	-0,09	0,66	-0,50	0,32
EMSP (1a) vs EMSP (3a)	-0,13	0,53	-0,54	0,28
EMSP (1a) vs EMSP (4a)	-0,31	0,16	-0,74	0,12
EMSP (1a) vs EMSP (5a)	-0,22	0,36	-0,68	0,25
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,50	0,04	-0,98	-0,02
EMSP (1a) vs EMSP (7a)	-0,40	0,10	-0,87	0,08
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,58	0,02	-1,07	-0,09
EMSP (1a) vs EMSP (9a)	-0,46	0,06	-0,95	0,03
EMSP (1a) vs EMSP (10a)	-0,37	0,17	-0,91	0,16

EMSP (1a) vs EMSP (11a)	-0,19	0,54	-0,81	0,43
EMSP (1a) vs EMSP (12a)	-0,63	0,11	-1,41	0,15
EMSP (1a) vs EMSP (13a)	-0,38	0,49	-1,44	0,69
EMSP (2a) vs EMSP (3a)	-0,04	0,86	-0,45	0,38
EMSP (2a) vs EMSP (4a)	-0,22	0,33	-0,66	0,22
EMSP (2a) vs EMSP (5a)	-0,13	0,61	-0,60	0,35
EMSP (2a) vs EMSP (6a)	-0,41	0,10	-0,90	0,08
EMSP (2a) vs EMSP (7a)	-0,31	0,22	-0,79	0,18
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,49	0,05	-0,99	0,01
EMSP (2a) vs EMSP (9a)	-0,37	0,14	-0,87	0,12
EMSP (2a) vs EMSP (10a)	-0,28	0,31	-0,83	0,26
EMSP (2a) vs EMSP (11a)	-0,10	0,75	-0,72	0,52
EMSP (2a) vs EMSP (12a)	-0,54	0,18	-1,32	0,24
EMSP (2a) vs EMSP (13a)	-0,29	0,60	-1,35	0,78
EMSP (3a) vs EMSP (4a)	-0,18	0,42	-0,62	0,26
EMSP (3a) vs EMSP (5a)	-0,09	0,72	-0,56	0,39
EMSP (3a) vs EMSP (6a)	-0,37	0,13	-0,85	0,11
EMSP (3a) vs EMSP (7a)	-0,27	0,28	-0,75	0,22
EMSP (3a) vs EMSP (8a)	-0,45	0,08	-0,95	0,05
EMSP (3a) vs EMSP (9a)	-0,33	0,19	-0,83	0,16
EMSP (3a) vs EMSP (10a)	-0,25	0,38	-0,79	0,30
EMSP (3a) vs EMSP (11a)	-0,06	0,85	-0,68	0,56
EMSP (3a) vs EMSP (12a)	-0,50	0,21	-1,29	0,28
EMSP (3a) vs EMSP (13a)	-0,25	0,65	-1,32	0,82
EMSP (4a) vs EMSP (5a)	0,10	0,70	-0,39	0,58
EMSP (4a) vs EMSP (6a)	-0,19	0,45	-0,69	0,31
EMSP (4a) vs EMSP (7a)	-0,09	0,74	-0,59	0,42
EMSP (4a) vs EMSP (8a)	-0,27	0,30	-0,78	0,24
EMSP (4a) vs EMSP (9a)	-0,15	0,56	-0,66	0,36
EMSP (4a) vs EMSP (10a)	-0,06	0,82	-0,62	0,49
EMSP (4a) vs EMSP (11a)	0,12	0,71	-0,51	0,75
EMSP (4a) vs EMSP (12a)	-0,32	0,43	-1,11	0,47
EMSP (4a) vs EMSP (13a)	-0,07	0,90	-1,14	1,01
EMSP (5a) vs EMSP (6a)	-0,29	0,28	-0,81	0,24
EMSP (5a) vs EMSP (7a)	-0,18	0,50	-0,71	0,35
EMSP (5a) vs EMSP (8a)	-0,36	0,18	-0,90	0,17
EMSP (5a) vs EMSP (9a)	-0,25	0,37	-0,78	0,29
EMSP (5a) vs EMSP (10a)	-0,16	0,59	-0,74	0,42

EMSP (5a) vs EMSP (11a)	0,03	0,94	-0,63	0,68
EMSP (5a) vs EMSP (12a)	-0,42	0,31	-1,22	0,39
EMSP (5a) vs EMSP (13a)	-0,16	0,77	-1,25	0,92
EMSP (6a) vs EMSP (7a)	0,10	0,70	-0,43	0,64
EMSP (6a) vs EMSP (8a)	-0,08	0,78	-0,62	0,47
EMSP (6a) vs EMSP (9a)	0,04	0,89	-0,51	0,58
EMSP (6a) vs EMSP (10a)	0,13	0,67	-0,46	0,71
EMSP (6a) vs EMSP (11a)	0,31	0,36	-0,35	0,97
EMSP (6a) vs EMSP (12a)	-0,13	0,75	-0,94	0,68
EMSP (6a) vs EMSP (13a)	0,12	0,82	-0,97	1,21
EMSP (7a) vs EMSP (8a)	-0,18	0,51	-0,73	0,36
EMSP (7a) vs EMSP (9a)	-0,07	0,81	-0,61	0,48
EMSP (7a) vs EMSP (10a)	0,02	0,94	-0,57	0,61
EMSP (7a) vs EMSP (11a)	0,21	0,54	-0,46	0,87
EMSP (7a) vs EMSP (12a)	-0,23	0,57	-1,05	0,58
EMSP (7a) vs EMSP (13a)	0,02	0,97	-1,07	1,11
EMSP (8a) vs EMSP (9a)	0,12	0,68	-0,44	0,67
EMSP (8a) vs EMSP (10a)	0,20	0,50	-0,39	0,80
EMSP (8a) vs EMSP (11a)	0,39	0,26	-0,28	1,06
EMSP (8a) vs EMSP (12a)	-0,05	0,90	-0,88	0,78
EMSP (8a) vs EMSP (13a)	0,20	0,72	-0,90	1,30
EMSP (9a) vs EMSP (10a)	0,09	0,77	-0,51	0,68
EMSP (9a) vs EMSP (11a)	0,27	0,42	-0,39	0,94
EMSP (9a) vs EMSP (12a)	-0,17	0,69	-0,99	0,65
EMSP (9a) vs EMSP (13a)	0,09	0,88	-1,01	1,18
EMSP (10a) vs EMSP (11a)	0,18	0,60	-0,51	0,88
EMSP (10a) vs EMSP (12a)	-0,26	0,55	-1,10	0,59
EMSP (10a) vs EMSP (13a)	0,00	1,00	-1,12	1,11
EMSP (11a) vs EMSP (12a)	-0,44	0,33	-1,33	0,45
EMSP (11a) vs EMSP (13a)	-0,19	0,75	-1,33	0,96
EMSP (12a) vs EMSP (13a)	0,25	0,69	-0,98	1,48

Comparação dos diferentes períodos de avaliação da EDSS nos pacientes EMRR e EMSP Gad+ pré TCTH

Comparação	Diferença estimada	Valor-p	Intervalo de confiança (95%)	
EMRR (pré) vs EMRR (6m)	0,07	0,85	-0,68	0,82
EMRR (pré) vs EMRR (1a)	0,14	0,71	-0,61	0,89
EMRR (pré) vs EMRR (2a)	0,17	0,68	-0,62	0,95
EMRR (pré) vs EMRR (3a)	0,15	0,72	-0,68	0,99
EMRR (pré) vs EMRR (4a)	0,05	0,92	-0,86	0,95
EMRR (pré) vs EMRR (5a)	0,08	0,84	-0,75	0,92
EMRR (pré) vs EMRR (6a)	0,03	0,95	-0,96	1,03
EMRR (pré) vs EMRR (7a)	-0,79	0,08	-1,69	0,11
EMRR (pré) vs EMRR (8a)	-0,92	0,05	-1,82	-0,02
EMRR (pré) vs EMRR (9a)	-1,12	0,06	-2,29	0,04
EMRR (pré) vs EMRR (10a)	-1,12	0,06	-2,29	0,04
EMRR (pré) vs EMRR (11a)	-0,91	0,25	-2,48	0,66
EMRR (6m) vs EMRR (1a)	0,07	0,85	-0,68	0,82
EMRR (6m) vs EMRR (2a)	0,09	0,81	-0,69	0,88
EMRR (6m) vs EMRR (3a)	0,08	0,85	-0,75	0,92
EMRR (6m) vs EMRR (4a)	-0,03	0,95	-0,93	0,87
EMRR (6m) vs EMRR (5a)	0,01	0,98	-0,82	0,85
EMRR (6m) vs EMRR (6a)	-0,04	0,94	-1,04	0,96
EMRR (6m) vs EMRR (7a)	-0,86	0,06	-1,76	0,04
EMRR (6m) vs EMRR (8a)	-0,99	0,03	-1,89	-0,09
EMRR (6m) vs EMRR (9a)	-1,20	0,04	-2,36	-0,03
EMRR (6m) vs EMRR (10a)	-1,20	0,04	-2,36	-0,03
EMRR (6m) vs EMRR (11a)	-0,98	0,22	-2,55	0,58
EMRR (1a) vs EMRR (2a)	0,02	0,95	-0,77	0,81
EMRR (1a) vs EMRR (3a)	0,01	0,98	-0,83	0,84
EMRR (1a) vs EMRR (4a)	-0,10	0,83	-1,00	0,80
EMRR (1a) vs EMRR (5a)	-0,06	0,89	-0,90	0,78
EMRR (1a) vs EMRR (6a)	-0,11	0,83	-1,11	0,88
EMRR (1a) vs EMRR (7a)	-0,94	0,04	-1,84	-0,03
EMRR (1a) vs EMRR (8a)	-1,06	0,02	-1,96	-0,16
EMRR (1a) vs EMRR (9a)	-1,27	0,03	-2,43	-0,10
EMRR (1a) vs EMRR (10a)	-1,27	0,03	-2,43	-0,10
EMRR (1a) vs EMRR (11a)	-1,06	0,19	-2,62	0,51

EMRR (2a) vs EMRR (3a)	-0,01	0,97	-0,87	0,84
EMRR (2a) vs EMRR (4a)	-0,12	0,80	-1,04	0,80
EMRR (2a) vs EMRR (5a)	-0,08	0,85	-0,94	0,77
EMRR (2a) vs EMRR (6a)	-0,13	0,79	-1,15	0,88
EMRR (2a) vs EMRR (7a)	-0,96	0,04	-1,88	-0,04
EMRR (2a) vs EMRR (8a)	-1,08	0,02	-2,00	-0,17
EMRR (2a) vs EMRR (9a)	-1,29	0,03	-2,47	-0,11
EMRR (2a) vs EMRR (10a)	-1,29	0,03	-2,47	-0,11
EMRR (2a) vs EMRR (11a)	-1,08	0,18	-2,66	0,50
EMRR (3a) vs EMRR (4a)	-0,11	0,83	-1,06	0,84
EMRR (3a) vs EMRR (5a)	-0,07	0,88	-0,97	0,83
EMRR (3a) vs EMRR (6a)	-0,12	0,82	-1,16	0,92
EMRR (3a) vs EMRR (7a)	-0,94	0,06	-1,91	0,02
EMRR (3a) vs EMRR (8a)	-1,07	0,03	-2,03	-0,10
EMRR (3a) vs EMRR (9a)	-1,28	0,04	-2,48	-0,07
EMRR (3a) vs EMRR (10a)	-1,28	0,04	-2,48	-0,07
EMRR (3a) vs EMRR (11a)	-1,06	0,19	-2,66	0,53
EMRR (4a) vs EMRR (5a)	0,04	0,94	-0,91	0,99
EMRR (4a) vs EMRR (6a)	-0,01	0,98	-1,09	1,07
EMRR (4a) vs EMRR (7a)	-0,84	0,10	-1,85	0,17
EMRR (4a) vs EMRR (8a)	-0,96	0,06	-1,97	0,05
EMRR (4a) vs EMRR (9a)	-1,17	0,06	-2,41	0,07
EMRR (4a) vs EMRR (10a)	-1,17	0,06	-2,41	0,07
EMRR (4a) vs EMRR (11a)	-0,96	0,25	-2,58	0,66
EMRR (5a) vs EMRR (6a)	-0,05	0,92	-1,09	0,99
EMRR (5a) vs EMRR (7a)	-0,88	0,07	-1,82	0,07
EMRR (5a) vs EMRR (8a)	-1,00	0,04	-1,95	-0,05
EMRR (5a) vs EMRR (9a)	-1,21	0,05	-2,41	-0,01
EMRR (5a) vs EMRR (10a)	-1,21	0,05	-2,41	-0,01
EMRR (5a) vs EMRR (11a)	-1,00	0,22	-2,59	0,60
EMRR (6a) vs EMRR (7a)	-0,82	0,13	-1,90	0,26
EMRR (6a) vs EMRR (8a)	-0,95	0,09	-2,03	0,13
EMRR (6a) vs EMRR (9a)	-1,16	0,09	-2,48	0,17
EMRR (6a) vs EMRR (10a)	-1,16	0,09	-2,48	0,17
EMRR (6a) vs EMRR (11a)	-0,94	0,28	-2,65	0,76
EMRR (7a) vs EMRR (8a)	-0,13	0,80	-1,12	0,87
EMRR (7a) vs EMRR (9a)	-0,33	0,61	-1,60	0,93
EMRR (7a) vs EMRR (10a)	-0,33	0,61	-1,60	0,93

EMRR (7a) vs EMRR (11a)	-0,12	0,89	-1,78	1,54
EMRR (8a) vs EMRR (9a)	-0,21	0,75	-1,47	1,06
EMRR (8a) vs EMRR (10a)	-0,21	0,75	-1,47	1,06
EMRR (8a) vs EMRR (11a)	0,00	1,00	-1,65	1,66
EMRR (9a) vs EMRR (10a)	0,00	1,00	-1,40	1,40
EMRR (9a) vs EMRR (11a)	0,21	0,81	-1,53	1,96
EMRR (10a) vs EMRR (11a)	0,21	0,81	-1,53	1,96
EMSP (pré) vs EMSP (6m)	0,56	<0,01	0,16	0,97
EMSP (pré) vs EMSP (1a)	0,60	<0,01	0,20	1,01
EMSP (pré) vs EMSP (2a)	0,42	0,05	0,00	0,83
EMSP (pré) vs EMSP (3a)	0,30	0,18	-0,14	0,75
EMSP (pré) vs EMSP (4a)	0,28	0,32	-0,27	0,82
EMSP (pré) vs EMSP (5a)	-0,01	0,97	-0,52	0,50
EMSP (pré) vs EMSP (6a)	0,06	0,82	-0,44	0,55
EMSP (pré) vs EMSP (7a)	-0,29	0,29	-0,84	0,25
EMSP (pré) vs EMSP (8a)	-0,26	0,35	-0,81	0,28
EMSP (pré) vs EMSP (9a)	-0,32	0,29	-0,91	0,27
EMSP (pré) vs EMSP (10a)	-0,38	0,26	-1,04	0,29
EMSP (pré) vs EMSP (11a)	-0,51	0,26	-1,40	0,38
EMSP (pré) vs EMSP (12a)	-0,77	0,16	-1,84	0,30
EMSP (6m) vs EMSP (1a)	0,04	0,84	-0,36	0,45
EMSP (6m) vs EMSP (2a)	-0,15	0,48	-0,56	0,26
EMSP (6m) vs EMSP (3a)	-0,26	0,25	-0,70	0,18
EMSP (6m) vs EMSP (4a)	-0,29	0,30	-0,83	0,26
EMSP (6m) vs EMSP (5a)	-0,57	0,03	-1,08	-0,06
EMSP (6m) vs EMSP (6a)	-0,50	0,05	-1,00	-0,01
EMSP (6m) vs EMSP (7a)	-0,86	<0,01	-1,40	-0,31
EMSP (6m) vs EMSP (8a)	-0,82	<0,01	-1,37	-0,28
EMSP (6m) vs EMSP (9a)	-0,88	<0,01	-1,48	-0,29
EMSP (6m) vs EMSP (10a)	-0,94	<0,01	-1,60	-0,28
EMSP (6m) vs EMSP (11a)	-1,07	0,02	-1,97	-0,18
EMSP (6m) vs EMSP (12a)	-1,33	0,02	-2,40	-0,26
EMSP (1a) vs EMSP (2a)	-0,19	0,37	-0,60	0,22
EMSP (1a) vs EMSP (3a)	-0,30	0,18	-0,75	0,14
EMSP (1a) vs EMSP (4a)	-0,33	0,24	-0,87	0,22
EMSP (1a) vs EMSP (5a)	-0,61	0,02	-1,12	-0,10
EMSP (1a) vs EMSP (6a)	-0,55	0,03	-1,04	-0,05

EMSP (1a) vs EMSP (7a)	-0,90	<0,01	-1,44	-0,35
EMSP (1a) vs EMSP (8a)	-0,87	<0,01	-1,41	-0,32
EMSP (1a) vs EMSP (9a)	-0,92	<0,01	-1,52	-0,33
EMSP (1a) vs EMSP (10a)	-0,98	<0,01	-1,65	-0,32
EMSP (1a) vs EMSP (11a)	-1,12	0,01	-2,01	-0,22
EMSP (1a) vs EMSP (12a)	-1,37	0,01	-2,45	-0,30
EMSP (2a) vs EMSP (3a)	-0,11	0,62	-0,56	0,33
EMSP (2a) vs EMSP (4a)	-0,14	0,62	-0,68	0,41
EMSP (2a) vs EMSP (5a)	-0,42	0,10	-0,94	0,09
EMSP (2a) vs EMSP (6a)	-0,36	0,16	-0,86	0,14
EMSP (2a) vs EMSP (7a)	-0,71	0,01	-1,26	-0,16
EMSP (2a) vs EMSP (8a)	-0,68	0,02	-1,22	-0,13
EMSP (2a) vs EMSP (9a)	-0,73	0,02	-1,33	-0,14
EMSP (2a) vs EMSP (10a)	-0,79	0,02	-1,46	-0,13
EMSP (2a) vs EMSP (11a)	-0,93	0,04	-1,82	-0,03
EMSP (2a) vs EMSP (12a)	-1,18	0,03	-2,26	-0,11
EMSP (3a) vs EMSP (4a)	-0,02	0,93	-0,59	0,54
EMSP (3a) vs EMSP (5a)	-0,31	0,25	-0,84	0,22
EMSP (3a) vs EMSP (6a)	-0,24	0,35	-0,76	0,27
EMSP (3a) vs EMSP (7a)	-0,59	0,04	-1,16	-0,03
EMSP (3a) vs EMSP (8a)	-0,56	0,05	-1,13	0,00
EMSP (3a) vs EMSP (9a)	-0,62	0,05	-1,23	-0,01
EMSP (3a) vs EMSP (10a)	-0,68	0,05	-1,36	0,00
EMSP (3a) vs EMSP (11a)	-0,81	0,08	-1,72	0,09
EMSP (3a) vs EMSP (12a)	-1,07	0,05	-2,15	0,01
EMSP (4a) vs EMSP (5a)	-0,29	0,35	-0,89	0,32
EMSP (4a) vs EMSP (6a)	-0,22	0,47	-0,82	0,38
EMSP (4a) vs EMSP (7a)	-0,57	0,08	-1,21	0,07
EMSP (4a) vs EMSP (8a)	-0,54	0,10	-1,18	0,10
EMSP (4a) vs EMSP (9a)	-0,60	0,08	-1,27	0,08
EMSP (4a) vs EMSP (10a)	-0,65	0,08	-1,39	0,08
EMSP (4a) vs EMSP (11a)	-0,79	0,10	-1,74	0,16
EMSP (4a) vs EMSP (12a)	-1,05	0,07	-2,16	0,07
EMSP (5a) vs EMSP (6a)	0,07	0,81	-0,50	0,63
EMSP (5a) vs EMSP (7a)	-0,28	0,36	-0,89	0,32
EMSP (5a) vs EMSP (8a)	-0,25	0,42	-0,86	0,35
EMSP (5a) vs EMSP (9a)	-0,31	0,35	-0,96	0,34
EMSP (5a) vs EMSP (10a)	-0,37	0,31	-1,08	0,35

EMSP (5a) vs EMSP (11a)	-0,50	0,29	-1,43	0,43
EMSP (5a) vs EMSP (12a)	-0,76	0,18	-1,86	0,34
EMSP (6a) vs EMSP (7a)	-0,35	0,25	-0,94	0,24
EMSP (6a) vs EMSP (8a)	-0,32	0,29	-0,91	0,27
EMSP (6a) vs EMSP (9a)	-0,38	0,25	-1,02	0,26
EMSP (6a) vs EMSP (10a)	-0,44	0,23	-1,14	0,27
EMSP (6a) vs EMSP (11a)	-0,57	0,23	-1,49	0,35
EMSP (6a) vs EMSP (12a)	-0,83	0,14	-1,92	0,27
EMSP (7a) vs EMSP (8a)	0,03	0,92	-0,60	0,66
EMSP (7a) vs EMSP (9a)	-0,03	0,94	-0,70	0,65
EMSP (7a) vs EMSP (10a)	-0,08	0,82	-0,82	0,65
EMSP (7a) vs EMSP (11a)	-0,22	0,65	-1,16	0,73
EMSP (7a) vs EMSP (12a)	-0,48	0,40	-1,59	0,64
EMSP (8a) vs EMSP (9a)	-0,06	0,86	-0,73	0,61
EMSP (8a) vs EMSP (10a)	-0,12	0,76	-0,85	0,62
EMSP (8a) vs EMSP (11a)	-0,25	0,60	-1,20	0,70
EMSP (8a) vs EMSP (12a)	-0,51	0,38	-1,63	0,62
EMSP (9a) vs EMSP (10a)	-0,06	0,88	-0,82	0,70
EMSP (9a) vs EMSP (11a)	-0,19	0,70	-1,16	0,77
EMSP (9a) vs EMSP (12a)	-0,45	0,44	-1,58	0,69
EMSP (10a) vs EMSP (11a)	-0,14	0,79	-1,14	0,87
EMSP (10a) vs EMSP (12a)	-0,39	0,51	-1,56	0,78
EMSP (11a) vs EMSP (12a)	-0,26	0,70	-1,55	1,03