



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO ANDRÉ OLIVEIRA SILVA

***Preditores clínicos de NEDA-3 após diagnóstico de esclerose
múltipla pediátrica***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. FILIPE MANUEL FARTO PALAVRA

DOUTOR RICARDO JORGE FERREIRA FAUSTINO

FEVEREIRO/2022

Preditores clínicos de NEDA-3 após diagnóstico de esclerose múltipla pediátrica

Clinical predictors of NEDA-3 after the diagnosis of pediatric multiple sclerosis

Diogo André Oliveira Silva¹, Catarina Saraiva Fernandes², Ricardo Jorge Ferreira Faustino¹,
Filipe Manuel Farto Palavra^{3,4}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
3. Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
4. Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:

Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Avenida Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal

E-mail: diogos98@live.com.pt

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	... 4
Resumo	... 5
<i>Abstract</i>	... 6
Introdução	... 7
Material e Métodos	... 9
Resultados	... 11
Discussão	... 19
Conclusão	... 22
Referências bibliográficas	... 23
Anexos	... 25

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMV – Citomegalovírus

EBV – *Epstein-Barr Virus*

EDSS – *Expanded Disability Status Scale*

EM – Esclerose múltipla

EMP – Esclerose múltipla pediátrica

IMC – Índice de massa corporal

LCE – Líquido cérebro-espinhal

NEDA-3 – *No Evidence of Disease Activity - 3*

RM – Ressonância magnética

RRMS – Forma surto-remissão de esclerose múltipla

SNC – Sistema nervoso central

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central que, em cerca de 3-5% dos casos, é diagnosticada em idade pediátrica. A incidência nesta faixa etária está associada a uma maior taxa de surtos e a uma evolução para incapacidade neurológica numa idade mais precoce. No âmbito nacional, estudos nesta patologia têm-se focado particularmente em indivíduos adultos.

Objetivos: Através do uso dos critérios NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity – 3*), pretendemos estudar a existência de preditores clínicos associados à ausência de atividade da doença e a um controlo da evolução da mesma, 12 meses após o diagnóstico.

Material e Métodos: Colhemos e analisámos variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas de 27 doentes com esclerose múltipla pediátrica, em dois momentos: aquando do diagnóstico e doze meses depois. Testes estatísticos foram aplicados de forma a comparar a distribuição das variáveis entre grupos definidos pelo estado NEDA-3 e, individualmente, por cada um dos critérios que o definem.

Resultados: Encontrámos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estratificados pelo estado NEDA-3 aos 12 meses após o diagnóstico: o tratamento com Natalizumab ($p = 0,017$) e a negatividade para anticorpos IgG anti-EBV ($p = 0,018$) associaram-se a uma maior probabilidade de alcançar esse alvo 12 meses após o diagnóstico. A terapêutica imunomoduladora prescrita esteve também associada a diferenças estatisticamente significativas no cumprimento do critério de ausência de atividade imagiológica da doença ($p = 0,006$): doentes nos quais foi instituído tratamento com Natalizumab apresentaram maior probabilidade de verificação deste critério, registando-se o oposto em doentes sob Acetato de Glatirâmero.

Discussão e Conclusão: Os nossos resultados salientam a importância fulcral que uma abordagem terapêutica precoce mais agressiva pode ter no controlo da atividade da doença e da evolução para incapacidade neurológica irreversível na esclerose múltipla pediátrica. Estudos futuros são necessários para confirmar a aplicabilidade destas variáveis como instrumentos prognósticos e de personalização terapêutica nesta situação clínica.

Palavras-chave: esclerose múltipla pediátrica, ausência de atividade da doença, terapêutica modificadora de doença.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is an inflammatory and demyelinating disorder of central nervous system which is diagnosed in pediatric age in about 3-5% of cases. Pediatric incidence is associated with higher relapse rates and an earlier progression to neurological disability. At a national level, studies in this condition have been mainly focused in adults.

Objectives: Through the use of NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity – 3*) criteria, we aim to study the existence of clinical predictors associated with absence of disease activity and control of disease progression, 12 months after the diagnosis of pediatric multiple sclerosis.

Methods: We collected and analyzed demographic, clinical, laboratorial and imaging variables of 27 patients with pediatric multiple sclerosis in two moments: at the diagnosis and twelve months after it. Statistical tests were applied in order to compare the distribution of these variables between groups defined by NEDA-3 status and by each one of its three variable components.

Results: We found statistically significant differences between the groups defined by NEDA-3 status analyzed 12 months after the diagnosis: the use of Natalizumab ($p = 0,017$) and the negativity for IgG anti-EBV antibodies ($p = 0,018$) were associated with a higher achievement of NEDA-3 status. The prescribed immunomodulatory therapy was also associated with statistically significant differences in the “absence of MRI activity of disease” criterium ($p = 0,006$): patients under treatment with Natalizumab had a higher probability of achieving this status, and the opposite was observed in patients under Glatiramer Acetate.

Discussion and Conclusion: Our results underline the pivotal importance that an early and more aggressive therapeutical approach may have in the control of disease activity and evolution for irreversible neurological disability in pediatric multiple sclerosis. Further studies are necessary to confirm the applicability of these variables as prognostic and personalized therapy tools in this clinical condition.

Keywords: pediatric multiple sclerosis, no evidence of disease activity, disease modifying therapy.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que se manifesta geralmente sob a forma de surtos e que se associa, simultaneamente, a uma componente progressiva de neurodegenerescência e incapacidade neurológica. (1, 2) Em cerca de 3-5% dos casos, a doença inicia-se ainda em idade pediátrica (3), isto é, antes de completos os 18 anos de idade, diferenciando-se da doença no adulto por algumas particularidades. Dentro destas, destacam-se a progressão para incapacidade neurológica irreversível numa idade mais precoce (apesar de um intervalo de progressão mais prolongado), uma maior tradução imagiológica da doença e uma taxa anualizada de surtos mais elevada. (4-6) A esclerose múltipla pediátrica (EMP) constitui a segunda causa mais frequente de incapacidade neurológica nesta faixa etária, sendo apenas ultrapassada pelos traumatismos crânio-encefálicos. (4)

As manifestações clínicas mais frequentes variam em função da estrutura do SNC afetada pelas lesões desmielinizantes e podem englobar sintomas e sinais motores, sensitivos, sensoriais e autonómicos. (1) Em idade pediátrica, o fenótipo surto-remissão (com períodos de agravamento conhecidos por surtos e períodos intercríticos com recuperação total ou parcial dos sintomas, mas sem progressão da incapacidade) é o mais frequente, ocorrendo em 95-98% dos casos. (4) O diagnóstico de esclerose múltipla é efetuado atendendo aos critérios de McDonald (conforme Anexo I), sendo necessária, perante a evidência clínica de um surto, a exclusão de outros diagnósticos diferenciais e a confirmação da existência de disseminação no espaço e no tempo, através de ressonância magnética (RM) do SNC e, potencialmente, estudo do líquido cérebro-espinhal (LCE), com pesquisa de bandas oligoclonais por focagem isoeétrica. (1) Os principais objetivos da terapêutica, cuja base assenta no uso de fármacos imunomoduladores, englobam o controlo da componente inflamatória da doença, a prevenção da incapacidade neurológica e a melhoria da qualidade de vida das pessoas com o diagnóstico. (7)

Os critérios NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity* - 3) possuem valor prognóstico e aferem a atividade clínica e imagiológica da doença nos indivíduos afetados, bem como a eficácia da terapêutica imunomoduladora na EM, sendo frequentemente estabelecidos como alvo terapêutico. Baseiam-se nas seguintes condições: ausência de surtos, ausência de progressão da incapacidade neurológica, usando a escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS – conforme Anexo II) (8), e ausência de atividade imagiológica da doença, avaliada por RM. (4) Atendendo ao aumento da prevalência de EM em todas as regiões do globo (9), prefigura-se substancialmente importante a identificação de preditores clínicos que estejam associados a maiores taxas de recuperação, com vista a otimizar o processo de vigilância clínica e a estratégia terapêutica, aprimorando os princípios que deverão ser preconizados para o controlo da evolução da doença.

A evidência científica atualmente disponível neste campo baseia-se maioritariamente em investigação conduzida em indivíduos adultos, que aborda essencialmente a relação entre o esquema terapêutico utilizado e o estado NEDA-3, não considerando outras variáveis relevantes. (10-13)

Concomitantemente, poucos estudos têm sido efetuados em Portugal com uma amostra de dimensão considerável. (14, 15)

O objetivo deste trabalho passa pela identificação de preditores clínicos associados ao cumprimento dos critérios NEDA-3, doze meses após o diagnóstico de EMP. Deste modo, perspectiva-se um potencial uso dos indicadores com significância estatística como instrumentos com valor prognóstico e de estratificação de risco, otimizando e personalizando a abordagem ao doente pediátrico com EM.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e seleção de participantes:

Para a realização deste estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, foram identificados e selecionados pacientes com o diagnóstico de EM de início em idade pediátrica, seguidos em Consulta de Neurologia e de Doenças Desmielinizantes no Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal. A análise compreendeu diagnósticos efetuados entre os anos de 2010 e 2020.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: **i)** crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos seguidas no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com diagnóstico de EM (estabelecido de acordo com os critérios de McDonald 2010/2017) há pelo menos 1 ano e que tenham sido submetidas a RM crânio-encefálica no momento do diagnóstico; e **ii)** assinatura do documento de Consentimento Informado.

Recolha de dados:

Após aprovação do protocolo do estudo pela Comissão de Ética do CHUC, aceitação da participação no estudo por parte dos pacientes suprarreferidos e assinatura do documento de Consentimento Informado por parte dos doentes ou respetivos representantes legais, foram colhidos os seguintes dados dos processos clínicos disponíveis no sistema informático do hospital:

a. Variáveis biodemográficas: idade ao diagnóstico, sexo, história familiar de EM, Índice de Massa Corporal (IMC) ao diagnóstico.

b. Variáveis clínicas, laboratoriais e imagiológicas no momento do diagnóstico de EM: forma clínica da doença, número de surtos prévios ao diagnóstico, topografia dos surtos prévios ao diagnóstico, pontuação na escala EDSS, tratamento imunomodulador estabelecido, doenças crónicas concomitantes, presença de bandas oligoclonais na análise do LCE, presença de anticorpos IgG anti-EBV (*Epstein Barr virus*), presença de anticorpos IgG anti-CMV (Citomegalovírus), nível sérico de vitamina D, existência de critérios de disseminação no tempo (McDonald), existência de critérios de disseminação no espaço (McDonald), número de lesões nas imagens de RM crânio-encefálica ponderadas em T2, presença e número de lesões com realce após administração de gadolínio e presença de lesões de aspeto tumefativo.

c. Variáveis clínicas e imagiológicas aos 12 meses após diagnóstico de EM, para avaliação do estado NEDA-3: número de surtos ocorridos durante o período de 12 meses após o diagnóstico, pontuação na escala de EDSS ao fim desse período de tempo, atividade imagiológica da doença na RM (através da presença/número de novas lesões ou lesões de volume aumentado nas imagens ponderadas em T2, presença/número de lesões com realce após administração de gadolínio e presença de lesões de aspeto tumefativo) e verificação do estado NEDA-3.

A variável “número das lesões nas imagens de RM ponderadas em T2, no momento do diagnóstico de EM” foi categorizada em: “1-4”, “5-9” e “≥ 10”. A variável “número de lesões com realce após administração de gadolínio na RM, no momento do diagnóstico de EM” foi categorizada em: “1-2”, “3-

4” e “≥ 5”. A variável “número de novas lesões ou lesões de volume aumentado nas imagens de RM ponderadas em T2, aos 12 meses após diagnóstico de EM” foi categorizada em: “0”, “1-4”, “5-9” e “≥ 10”.

A escala EDSS (8) foi utilizada para avaliar o grau de incapacidade neurológica, através da análise de oito sistemas funcionais, atribuindo uma pontuação a cada um de acordo com os sinais e sintomas presentes. A escala varia entre 0 (exame neurológico sem alterações) e 10 (morte por EM), sendo a pontuação tanto mais elevada quanto maior a necessidade de auxílio na locomoção e o grau de dependência de terceiros (conforme Anexo II).

O estado NEDA-3 foi definido através dos seguintes critérios: **i)** ausência de surtos, definida como a ausência de novos sinais ou sintomas neurológicos persistentes durante, pelo menos, 24 horas, na ausência de doença concomitante; **ii)** ausência de progressão da incapacidade neurológica, definida como a ausência de um aumento na escala de EDSS ≥ 1 em relação à pontuação basal ao diagnóstico; e **iii)** ausência de atividade imagiológica da doença, avaliada por RM, definida como a ausência de lesões novas ou de volume aumentado nas imagens ponderadas em T2, de lesões com realce após administração de gadolínio ou lesões tumefativas. Pacientes com *missing data* foram considerados como não satisfazendo o estado NEDA-3 se pelo menos 1 dos 3 critérios mencionados não se verificasse.

Análise de dados:

Para efeitos de análise estatística, os doentes que constituem a amostra foram divididos em dois grupos: **i)** doentes com NEDA-3 aos 12 meses após o diagnóstico de EM pediátrica (NEDA-3 +); e **ii)** doentes sem NEDA-3 aos 12 meses após o diagnóstico de EM pediátrica (NEDA-3 -). Ambos os grupos foram analisados e comparados quanto à influência das variáveis em estudo no cumprimento/incumprimento do estado NEDA-3. Paralelamente, foi também testada a existência de associação estatisticamente significativa entre as variáveis biodemográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas avaliadas no momento do diagnóstico e a verificação de cada um dos três critérios necessários para o reconhecimento do estado NEDA-3 (ausência de surtos, ausência de progressão de incapacidade neurológica e ausência de atividade imagiológica de doença).

A análise estatística foi efetuada através do recurso ao programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 26.0. Na análise estatística descritiva, as variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média e desvio-padrão ou mediana e as categóricas através da frequência relativa e absoluta. Foram aplicados testes de normalidade, com vista a decidir acerca da aplicação de testes paramétricos ou não paramétricos para a estatística inferencial. As variáveis contínuas foram comparadas entre e dentro dos grupos, através do uso do teste t para amostras independentes ou do teste de Mann-Whitney U, consoante os pressupostos anteriormente referidos. As variáveis categóricas foram comparadas entre e dentro dos grupos, através do uso do teste do qui-quadrado (X^2) ou do teste exato de Fisher, consoante a distribuição intra-variável. Aquando do uso do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, foram efetuadas análises *post-hoc* com avaliação da distribuição dos resíduos padronizados ajustados, de forma a identificar as sub-variáveis com significância estatística. Considerámos estatisticamente significativo um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 27 doentes com diagnóstico de EMP, efetuado há pelo menos 12 meses. A **Tabela 1** representa a distribuição das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas em estudo, aquando do momento de diagnóstico de EM.

TABELA 1 | Análise descritiva dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e imagiológicos à data do diagnóstico de esclerose múltipla pediátrica.

Variável			
Idade média (anos)		14,78 ± 2,83 (n = 27)	
Sexo (n = 27)	Feminino	66,7% (n = 18)	
	Masculino	33,3% (n = 9)	
História familiar de esclerose múltipla (n = 26) ¹⁾	Sim	15,4% (n = 4)	
	Não	84,6% (n = 22)	
Forma clínica (n = 27)	RRMS	100% (n = 27)	
Índice de massa corporal médio (kg/m²)		20,66 ± 3,63 (n = 13) ¹⁾	
Número médio de surtos prévios		1,26 ± 0,53 (n = 27)	
Topografia dos surtos prévios (n = 27)	Nervo óptico	44,4% (n = 12)	
	Medula espinhal	33,3% (n = 9)	
	Tronco cerebral	7,4% (n = 2)	
	Hemisférico	3,7% (n = 1)	
	Nervo óptico e tronco cerebral	11,1% (n = 3)	
Pontuação mediana na escala EDSS (pontos)		1,50 (n = 27)	
Tratamento imunomodulador iniciado (n = 27)	Nenhum	18,5% (n = 5)	
	Interferão beta-1a	29,6% (n = 8)	
	Interferão beta-1b	7,4% (n = 2)	
	Interferão beta-1a peguilado	3,7% (n = 1)	
	Natalizumab	14,8% (n = 4)	
	Acetato de glatirâmero	18,5% (n = 5)	
	Teriflunomida	3,7% (n = 1)	
	Fingolimod	3,7% (n = 1)	
Doenças crónicas (n = 27)	Ausentes	74,1% (n = 20)	
	Presentes 25,9% (n = 7)	Asma	18,5% (n = 5)
		Rinite alérgica	7,4% (n = 2)
		Atopia	7,4% (n = 2)
		Sinusite crónica	3,7% (n = 1)
Níveis médios de vitamina D (mg/dL)		23,55 ± 9,74 (n = 11) ¹⁾	
Bandas oligoclonais no LCE (n = 22) ¹⁾	Presentes	72,7% (n = 16)	

	Ausentes	27,3% (n = 6)	
Anticorpos IgG anti-EBV (n = 11) ¹⁾	Presentes	81,8% (n = 9)	
	Ausentes	18,2% (n = 2)	
Anticorpos IgG anti-CMV (n = 11) ¹⁾	Presentes	45,5% (n = 5)	
	Ausentes	54,5% (n = 6)	
Critérios de disseminação verificados ²⁾ (n = 27)	Nenhum	7,4% (n = 2)	
	Apenas disseminação no espaço	33,3% (n = 9)	
	Apenas disseminação no tempo	3,7% (n = 1)	
	Ambos	55,6% (n = 15)	
Número de lesões nas imagens de RM crânio-encefálica ponderadas em T2 (n = 26) ¹⁾	1 – 4	11,5% (n = 3)	
	5 – 9	23,1% (n = 6)	
	≥ 10	65,4% (n = 17)	
Presença e número de lesões com realce após administração de gadolínio na RM crânio-encefálica (n = 26) ¹⁾	Não	30,8% (n = 8)	
	Sim 69,2% (n = 18)	1 – 2	38,5% (n = 10)
		3 – 4	15,4% (n = 4)
		≥ 5	15,4% (n = 4)
Lesões tumefativas na RM crânio-encefálica (n = 26) ¹⁾	Presentes	3,8% (n = 1)	
	Ausentes	96,2% (n = 25)	

1) Valor n diminuído devido à inexistência de informação acerca da variável no processo clínico do doente (*missing data*).

2) Avaliados de acordo com os critérios de McDonald de 2017.
RRMS – forma surto-remissão de EM.

A idade média dos participantes no estudo foi de 14,78 (\pm 2,83) anos, sendo a maioria deles do sexo feminino (n = 18; 66,7%) e sem história familiar de EM (n = 22; 84,6%). A totalidade dos doentes incluídos apresentava uma forma surto-remissão (RRMS) da doença. O número médio de surtos prévios ao diagnóstico foi de 1,26 (\pm 0,53), tendo 44,4% (n = 12) destes tido localização apenas no nervo óptico (nevrite óptica). Os pacientes apresentavam uma pontuação mediana na escala EDSS de 1,50 pontos e 74,1% (n = 20) não apresentava qualquer doença crónica concomitante. Iniciaram tratamento imunomodulador de 1ª linha 63,0% (n = 17) dos participantes (com interferão beta, acetato de glatirâmero ou teriflunomida) e 18,5% (n = 5) iniciaram fármacos de 2ª linha (natalizumab ou fingolimod). Em 18,5% (n = 5) dos casos foi decidido não iniciar tratamento imunomodulador. A maioria dos doentes cumpria os critérios de disseminação no espaço e tempo (n = 15; 55,6%) e possuía 10 ou mais lesões nas imagens de RM ponderadas em T2 (n = 17; 65,4%). Em 69,2% (n = 18) dos participantes incluídos no estudo identificaram-se lesões com realce após administração de gadolínio e apenas em 1 doente foram identificadas lesões tumefativas.

A **Tabela 2** e a **Figura 1** representam a distribuição das variáveis clínicas e imagiológicas em estudo aos 12 meses após o diagnóstico de EMP, assim como o cumprimento do estado NEDA-3 e respetivos critérios ao fim desse período de tempo.

TABELA 2 | Análise descritiva dos dados clínicos e imagiológicos e do cumprimento dos critérios associados ao estado NEDA-3, aos 12 meses após o diagnóstico de esclerose múltipla pediátrica.

<u>Variável</u>			
Ausência de surtos ao longo do 1º ano de diagnóstico (n = 27)	Cumpre	77,8% (n = 21)	
	Não cumpre	22,2% (n = 6)	
	Número médio de surtos desde o diagnóstico	0,37 ± 0,79	
Ausência de progressão de incapacidade neurológica ao longo do 1º ano de diagnóstico ²⁾ (n = 27)	Cumpre	100% (n = 27)	
	Não cumpre	0% (n = 0)	
	Pontuação mediana na escala EDSS (pontos)	1,50	
Ausência de atividade imagiológica da doença ao longo do 1º ano de diagnóstico (n = 26) ¹⁾	Cumpre	38,5% (n = 10)	
	Não cumpre	61,5% (n = 16)	
	Lesões novas ou aumentadas nas imagens de RM ponderadas em T2 (n = 25) ¹⁾	0	44,0% (n = 11)
		1 – 4	20,0% (n = 5)
		5 – 9	24,0% (n = 6)
		≥ 10	12,0% (n = 3)
	Lesões com realce após administração de gadolínio na RM (n = 25) ¹⁾	Presentes	28,0% (n = 7)
		Ausentes	72,0% (n = 18)
	Número médio de lesões com realce após administração de gadolínio na RM (n = 25) ¹⁾	0,48 ± 0,92	
	Lesões tumefativas na RM (n = 25) ¹⁾	Presentes	0% (n = 0)
Ausentes		100% (n = 25)	
NEDA-3 ³⁾ (n = 27)	Cumpre	33,3% (n = 9)	
	Não cumpre	66,7% (n = 18)	

1) Valor de n diminuído devido à inexistência de informação acerca da variável no processo clínico do doente (*missing data*).

2) Avaliada segundo a escala EDSS.

3) Foram considerados como não cumpridores do estado NEDA-3 os doentes em que, apesar de não ser conhecida informação acerca do cumprimento de todos os 3 critérios, pelo menos um deles não se verificava.

Em 33,3% (n = 9) dos doentes analisados, o estado NEDA-3 foi verificado aos 12 meses após o diagnóstico de EM. No que diz respeito aos 3 critérios necessários para a verificação desse alvo, 77,8% (n = 21) de todos os doentes cumpriram o critério de ausência de surtos e todos (n = 27) cumpriram o critério de ausência de progressão de incapacidade neurológica (na escala EDSS). Por contraste, a maioria dos participantes (n = 16; 61,5%) não verificou condições para a satisfação do critério de ausência de atividade imagiológica da doença.

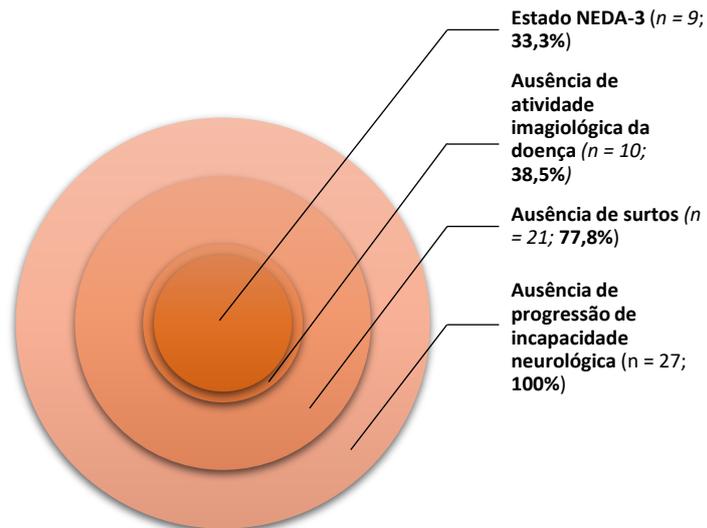


Figura 1 – Distribuição do estado NEDA-3 e dos critérios que o definem na amostra em estudo.

A **Tabela 3** representa a comparação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas em estudo, entre os grupos previamente definidos (NEDA-3 + e NEDA-3 -), aos 12 meses após diagnóstico de EM. A variável “Forma clínica” não foi comparada entre grupos por ser exatamente a mesma em todos os doentes.

TABELA 3 | Comparação de variáveis entre doentes agrupados segundo o estado NEDA-3.

<u>Variável</u>		<u>Doentes NEDA-3 +⁽²⁾</u>	<u>Doentes NEDA-3 -⁽²⁾</u>	<i>p</i>
Idade ao diagnóstico (anos)		15,00	16,00	NS (0,253)
Sexo ($n = 27$)	Feminino	33,3% ($n = 6$)	66,7% ($n = 12$)	NS (1,000)
	Masculino	33,3% ($n = 3$)	66,7% ($n = 6$)	
História familiar de EM ($n = 26$) ¹⁾	Sim	25,0% ($n = 1$)	75,0% ($n = 3$)	NS (1,000)
	Não	36,4% ($n = 8$)	63,6% ($n = 14$)	
IMC ao diagnóstico (kg/m ²)		20,26 ± 3,60	20,91 ± 3,87	NS (0,769)
Número de surtos prévios		1,00	1,00	NS (0,980)
Topografia dos surtos prévios ($n = 27$)	Nervo óptico	16,7% ($n = 2$)	83,3% ($n = 10$)	NS (0,287)
	Medula espinhal	44,4% ($n = 4$)	55,6% ($n = 5$)	
	Tronco cerebral	50,0% ($n = 1$)	50,0% ($n = 1$)	
	Hemisférico	0,0% ($n = 0$)	100,0% ($n = 1$)	
	Nervo óptico e tronco cerebral	66,7% ($n = 2$)	33,3% ($n = 1$)	
Pontuação na escala EDSS (pontos)		1,50	1,50	NS (1,000)
Tratamento imunomodulador iniciado ($n = 27$)	Nenhum	60,0% ($n = 3$)	40,0% ($n = 2$)	0,017 $\chi^2 = 13,032$ $\Phi_c = 0,742$
	Interferão beta-1a	25,0% ($n = 2$)	75,0% ($n = 6$)	
	Interferão beta-1b	0,0% ($n = 0$)	100,0% ($n = 2$)	

	Interferão beta-1a peguilado	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,00% (<i>n</i> = 1)		
	Natalizumab	100,0% (<i>n</i> = 4)	0,0% (<i>n</i> = 0)		
	Acetato de glatirâmero	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 5)		
	Teriflunomida	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,00% (<i>n</i> = 1)		
	Fingolimod	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 1)		
Doenças crónicas (<i>n</i> = 27)	Ausentes	45,0% (<i>n</i> = 9)	55,0% (<i>n</i> = 11)	NS (0,059)	
	Presentes	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 7)		
Níveis de vitamina D (mg/dL)		20,40 ± 6,07	26,17 ± 11,92	NS (0,355)	
Bandas oligoclonais no LCE (<i>n</i> = 22) ¹⁾	Presentes	37,5% (<i>n</i> = 6)	62,5% (<i>n</i> = 10)	NS (0,655)	
	Ausentes	50,0% (<i>n</i> = 3)	50,0% (<i>n</i> = 3)		
Anticorpos IgG anti-EBV (<i>n</i> = 11) ¹⁾	Presentes	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 9)	0,018 X² = 11,000 φ = 1,000	
	Ausentes	100,0% (<i>n</i> = 2)	0,0% (<i>n</i> = 0)		
Anticorpos IgG anti-CMV (<i>n</i> = 11) ¹⁾	Presentes	20,0% (<i>n</i> = 1)	80,0% (<i>n</i> = 4)	NS (1,000)	
	Ausentes	33,3% (<i>n</i> = 2)	66,6% (<i>n</i> = 4)		
Crítérios de disseminação verificados ³⁾ (<i>n</i> = 27)	Nenhum	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 2)	NS (0,892)	
	Apenas disseminação no espaço	33,3% (<i>n</i> = 3)	66,7% (<i>n</i> = 6)		
	Apenas disseminação no tempo	0,0% (<i>n</i> = 0)	100,0% (<i>n</i> = 1)		
	Ambos	40,0% (<i>n</i> = 6)	60,0% (<i>n</i> = 9)		
Número de lesões nas imagens de RM ponderadas em T2 ao diagnóstico (<i>n</i> = 26) ¹⁾	0 – 4	66,7% (<i>n</i> = 2)	33,3% (<i>n</i> = 1)	NS (0,498)	
	5 – 9	33,3% (<i>n</i> = 2)	66,7% (<i>n</i> = 4)		
	≥ 10	29,4% (<i>n</i> = 5)	70,6% (<i>n</i> = 12)		
Presença e número de lesões com realce após administração de gadolínio na RM ao diagnóstico (<i>n</i> = 26) ¹⁾	Não	37,5% (<i>n</i> = 3)	62,5% (<i>n</i> = 5)	NS (0,940)	
	Sim	1 – 2	30,0% (<i>n</i> = 3)		70,0% (<i>n</i> = 7)
		3 – 4	25,0% (<i>n</i> = 1)		75,0% (<i>n</i> = 3)
		≥ 5	50,0% (<i>n</i> = 2)		50,0% (<i>n</i> = 2)
Lesões tumefativas na RM ao diagnóstico (<i>n</i> = 26) ¹⁾	Presentes	100,0% (<i>n</i> = 1)	0,0% (<i>n</i> = 0)	NS (0,346)	
	Ausentes	32,0% (<i>n</i> = 8)	68,0% (<i>n</i> = 17)		

1) Valor *n* diminuído devido à inexistência de informação acerca da variável no processo clínico do doente (missing data).

2) Variáveis contínuas representadas sob a forma de média + desvio-padrão (IMC ao diagnóstico e vitamina D ao diagnóstico) ou mediana (restantes). Variáveis categóricas representadas sob a forma de frequência relativa e absoluta.

3) Avaliados de acordo com os critérios de McDonald de 2017.

NS – não significativo

Das variáveis analisadas, verificámos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito ao tratamento imunomodulador iniciado ($X^2 = 13,032$; $p = 0,017$). Mais concretamente, observámos que a totalidade ($n = 4$) dos doentes sob natalizumab atingiram o estado NEDA-3, o que indica uma associação estatisticamente significativa forte ($\phi_c = 0,742$) entre o uso deste anticorpo

monoclonal e NEDA-3 (com um módulo da distribuição dos resíduos padronizados ajustados para o uso de natalizumab superior a 1,96 desvios-padrão, atendendo a que $\alpha = 0,05$).

Paralelamente, encontrámos também uma diferença estatisticamente significativa entre grupos na presença de anticorpos IgG anti-EBV ($X^2 = 11,000$; $p = 0,018$), na medida em que o estado NEDA-3 apenas foi verificado nos doentes com negatividade para estes anticorpos, sendo a associação entre ambas as variáveis perfeita ($\phi = 1,000$).

Não encontrámos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, sexo, história familiar de EM, IMC ao diagnóstico, número e topografia de surtos prévios, pontuação na escala EDSS ao diagnóstico, existência de doenças crónicas, bandas oligoclonais no LCE, anticorpos IgG anti-CMV, critérios de disseminação verificados e número de lesões nas imagens ponderadas em T2, com realce após administração de gadolínio ou lesões tumefativas (na RM efetuada aquando do diagnóstico).

Com vista a aumentar o poder estatístico do estudo, avaliámos a existência de associação entre as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas no momento do diagnóstico e o cumprimento individual de cada um dos 3 critérios necessários à verificação do estado NEDA-3. A **Tabela 4** representa a comparação das variáveis suprarreferidas entre os grupos definidos pelo cumprimento dos critérios de ausência de surtos e de ausência de atividade imagiológica da doença, ao longo do primeiro ano após o diagnóstico de EMP. Não foram definidos grupos em função do critério de ausência de progressão da incapacidade neurológica, dado esta variável apresentar uma distribuição constante (todos os doentes da amostra cumpriram este critério).

TABELA 4 | Comparação de variáveis entre doentes agrupados segundo os critérios de ausência de surtos e ausência de atividade imagiológica da doença ao longo do primeiro ano após o diagnóstico.

<u>Variável</u>		<u>Doentes sem surtos</u> ⁽²⁾	<u>Doentes com surtos</u> ⁽²⁾	<u>p (surtos)</u>	<u>Doentes sem atividade imagiológica de doença</u> ⁽²⁾	<u>Doentes com atividade imagiológica de doença</u> ⁽²⁾	<u>p (atividade imagiológica)</u>
Idade ao diagnóstico (anos)		16,00	16,00	NS (0,670)	15,00	16,00	NS (0,391)
Sexo (n = 27/26) ¹⁾	Feminino	72,2% (n = 13)	27,8% (n = 5)	NS (0,628)	41,2% (n = 7)	58,8% (n = 10)	NS (1,000)
	Masculino	88,9% (n = 8)	11,1% (n = 1)		33,3% (n = 3)	66,7% (n = 6)	
História familiar de EM (n = 26/25) ¹⁾	Sim	75,0% (n = 3)	25,0% (n = 1)	NS (1,000)	25,0% (n = 1)	75,0% (n = 3)	NS (0,626)
	Não	77,3% (n = 17)	22,7% (n = 5)		42,9% (n = 9)	57,1% (n = 12)	
IMC ao diagnóstico (kg/m ²)		20,30 ± 3,55	21,47 ± 4,23	NS (0,614)	20,26 ± 3,60	20,17 ± 3,51	NS (0,965)
Número de surtos prévios		1,00	1,00	NS (0,798)	1,00	1,00	NS (0,816)
Topografia dos surtos prévios (n = 27/26) ¹⁾	Nervo óptico	75,0% (n = 9)	25,0% (n = 3)	NS (1,000)	25,0% (n = 3)	75,0% (n = 9)	NS (0,260)
	Medula espinhal	77,8% (n = 7)	22,2% (n = 2)		44,4% (n = 4)	55,6% (n = 5)	
	Tronco cerebral	100,0% (n = 2)	0,0% (n = 0)		50,0% (n = 1)	50,0% (n = 1)	
	Hemisférico	100,0% (n = 1)	0,0% (n = 0)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 1)	
	Nervo óptico e tronco cerebral	66,7% (n = 2)	33,3% (n = 1)		100,0% (n = 2)	0,0% (n = 0)	

Pontuação na escala EDSS (pontos)		1,50	2,00	NS (0,408)	1,50	1,50	NS (0,816)	
Tratamento imunomodulador iniciado (n = 27/26) ¹⁾	Nenhum	80,0% (n = 4)	20,0% (n = 1)	NS (0,372)	80,0% (n = 4)	20,0% (n = 1)	0,006 X² = 14,899 φ_c = 0,799	
	Interferão beta-1a	75,0% (n = 6)	25,0% (n = 2)		28,6% (n = 2)	71,4% (n = 5)		
	Interferão beta-1b	100,0% (n = 2)	0,0% (n = 0)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 2)		
	Interferão beta-1a peguilado	0,0% (n = 0)	100,0% (n = 1)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 1)		
	Natalizumab	100,0% (n = 4)	0,0% (n = 0)		100,0% (n = 4)	0,0% (n = 0)		
	Acetato de glatirâmero	80,0% (n = 4)	20,0% (n = 1)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 5)		
	Teriflunomida	100,0% (n = 1)	0,0% (n = 0)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 1)		
Doenças crônicas (n = 27/26) ¹⁾	Ausentes	85,0% (n = 17)	15,0% (n = 3)	NS (0,290)	47,4% (n = 9)	52,6% (n = 10)	NS (0,190)	
	Presentes	57,1% (n = 4)	42,9% (n = 3)		14,3% (n = 1)	85,7% (n = 6)		
Níveis de vitamina D (mg/dL)		19,00	37,50	NS (0,145)	20,40 ± 6,07	26,00 ± 13,32	NS (0,417)	
Bandas oligoclonais no LCE (n = 22/21) ¹⁾	Presentes	75,0% (n = 12)	25,0% (n = 4)	NS (1,000)	43,8% (n = 7)	56,3% (n = 9)	NS (0,635)	
	Ausentes	66,7% (n = 4)	33,3% (n = 2)		60,0% (n = 3)	40,0% (n = 2)		
Anticorpos IgG anti-EBV (n = 11) ¹⁾	Presentes	77,8% (n = 7)	22,2% (n = 2)	NS (1,000)	11,1% (n = 1)	88,9% (n = 8)	NS (0,055)	
	Ausentes	100,0% (n = 2)	0,0% (n = 0)		100,0% (n = 2)	0,0% (n = 0)		
Anticorpos IgG anti-CMV (n = 11) ¹⁾	Presentes	60,0% (n = 3)	40,0% (n = 2)	NS (0,545)	20,0% (n = 1)	80,0% (n = 4)	NS (0,545)	
	Ausentes	83,3% (n = 5)	16,7% (n = 1)		50,0% (n = 3)	50,0% (n = 3)		
Crítérios de disseminação verificados ³⁾ (n = 27/26) ¹⁾	Nenhum	50,0% (n = 1)	50,0% (n = 1)	NS (0,705)	0,0% (n = 0)	100,0% (n = 2)	NS (0,810)	
	Apenas disseminação no espaço	77,8% (n = 7)	22,2% (n = 2)		44,4% (n = 4)	55,6% (n = 5)		
	Apenas disseminação no tempo	100,0% (n = 1)	0,0% (n = 0)		0,0% (n = 0)	100,0% (n = 1)		
	Ambos	80,0% (n = 12)	20,0% (n = 3)		42,9% (n = 6)	57,1% (n = 8)		
Número de lesões nas imagens de RM ponderadas em T2 ao diagnóstico (n = 26/25) ¹⁾	0 – 4	100,0% (n = 3)	0,0% (n = 0)	NS (0,225)	66,7% (n = 2)	33,3% (n = 1)	NS (0,696)	
	5 – 9	100,0% (n = 6)	0,0% (n = 0)		33,3% (n = 2)	66,7% (n = 4)		
	≥ 10	64,7% (n = 11)	35,3% (n = 6)		37,5% (n = 6)	62,5% (n = 10)		
Presença e número de lesões com realce após administração de gadolínio na RM ao diagnóstico (n = 26/25) ¹⁾	Não	62,5% (n = 5)	37,5% (n = 3)	NS (0,240)	50,0% (n = 4)	50,0% (n = 4)	NS (0,632)	
	Sim	1 – 2	90,0% (n = 9)		10,0% (n = 1)	30,0% (n = 3)		70,0% (n = 7)
		3 – 4	100,0% (n = 4)		0,0% (n = 0)	25,0% (n = 1)		75,0% (n = 3)
		≥ 5	50,0% (n = 2)		50,0% (n = 2)	66,7% (n = 2)		33,3% (n = 1)
Lesões tumefativas na RM ao diagnóstico (n = 26/25) ¹⁾	Presentes	76,0% (n = 19)	24,0% (n = 6)	NS (1,000)	100,0% (n = 1)	0,0% (n = 0)	NS (0,400)	
	Ausentes	100,0% (n = 1)	0,0% (n = 0)		37,5% (n = 9)	62,5% (n = 15)		

1) Valor n diminuído devido à inexistência de informação acerca da variável no processo clínico do doente (missing data).

2) Variáveis contínuas representadas sob a forma de média + desvio-padrão (IMC ao diagnóstico) ou mediana (restantes). Variáveis categóricas representadas sob a forma de frequência relativa e absoluta.

3) Avaliados de acordo com os critérios de McDonald de 2017.
NS – não significativo

Nos grupos definidos em função do critério de ausência de atividade imagiológica da doença, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em relação ao tratamento imunomodulador iniciado ($X^2 = 14,899$; $p = 0,006$), havendo uma associação estatisticamente significativa forte ($\phi_c = 0,799$) entre o tratamento prescrito e a ausência de atividade imagiológica da doença. Após análise *post-hoc*, verificou-se que o tratamento com natalizumab se associou positivamente com a ausência de atividade imagiológica de doença. Por outro lado, o tratamento com acetato de glatirâmero associou-se negativamente com esse mesmo *endpoint*.

Para ambos os critérios, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, sexo, história familiar de EM, IMC ao diagnóstico, número e topografia de surtos prévios, pontuação na escala EDSS ao diagnóstico, existência de doenças crônicas, bandas oligoclonais no LCE, presença de anticorpos IgG anti-EBV e anticorpos IgG anti-CMV, critérios de disseminação verificados e número de lesões nas imagens ponderadas em T2, com realce após administração de gadolínio ou lesões tumefativas (na RM efetuada aquando do diagnóstico).

DISCUSSÃO

O nosso estudo incluiu doentes predominantemente do sexo feminino e com uma idade média ao diagnóstico de 14,78 anos, o que se mostra de acordo com a epidemiologia conhecida para a doença, particularmente após a puberdade. (16) Todos os participantes incluídos no estudo apresentavam a forma clínica surto-remissão, corroborando a preponderância desta apresentação quando o diagnóstico de EM é efetuado em idade pediátrica. (4)

A pontuação mediana na escala EDSS ao diagnóstico foi também relativamente baixa (1,50 em 10), fator que, aliado ao facto de 65,4% dos doentes da amostra possuírem 10 ou mais lesões em ponderação T2 na RM efetuada no momento do diagnóstico, corrobora a evidência de uma carga lesional significativa na EMP, apesar da baixa incapacidade clínica concretizada (dissociação clínico-radiológica). Isto reforça o papel de destaque da atividade inflamatória da doença, nesta faixa etária. (6) Apenas foi identificada uma lesão tumefativa na nossa coorte, o que corrobora o seu caráter excecional na EMP. (17)

Constatámos que o estado NEDA-3, indicativo de ausência de atividade da doença, foi verificado por 1/3 dos doentes incluídos no estudo, aos 12 meses após o diagnóstico. A nossa expectativa em relação à percentagem de doentes que cumpririam o estado NEDA-3 era mais ambiciosa, mas consideramos que o resultado observado pode justificar-se pelo facto de os esquemas terapêuticos utilizados em diagnósticos mais antigos não serem tão eficazes como os que foram preconizados nos diagnósticos mais recentes (onde a taxa de cumprimento de NEDA-3 foi superior).

No grupo de doentes que não cumpriam as condições necessárias para NEDA-3, a maioria (88,9%) não possuía o critério de ausência de atividade imagiológica de doença, apesar de, em todos eles, não ter havido progressão da incapacidade neurológica. Estes dados exemplificam mais uma vez a preponderância da inflamação na fisiopatologia da EMP e a plasticidade do SNC nesta faixa etária. (4)

Perante estes achados, é lícito considerar a deteção de novas lesões nas RM de controlo como uma *red flag*, que poderá traduzir a necessidade de uma monitorização imagiológica frequente e de encetar uma abordagem terapêutica mais agressiva (considerando mesmo a possibilidade de usar fármacos de segunda linha), com vista a um controlo mais assertivo da evolução da doença.

Ao comparar a distribuição das variáveis em estudo entre os grupos definidos pela presença ou ausência de NEDA-3 aos 12 meses após o diagnóstico, os nossos resultados mostraram que indivíduos que iniciaram tratamento imunomodulador com natalizumab (anticorpo monoclonal inibidor seletivo de moléculas de adesão, ligando-se à subunidade $\alpha 4$ das integrinas), usualmente considerado um fármaco de segunda linha, apresentavam uma maior probabilidade de alcançar o estado NEDA-3 ($p = 0,017$). Sendo este estado o principal objetivo da terapêutica modificadora de doença, os nossos achados sugerem que, em idade pediátrica, poderá ser útil iniciar precocemente uma terapêutica mais agressiva, com fármacos de 2ª linha, aproveitando a janela temporal de plasticidade neuronal e prolongando, o máximo possível no tempo, a evolução para a incapacidade neurológica irreversível. Estes resultados estão alinhados com os obtidos no estudo nacional *TyPed* (18), que corroborou a eficácia e segurança do natalizumab na EM de início em idade pediátrica, e com o estudo de Margoni *et al.* de 2020 (19), que comprovou também a eficácia deste fármaco na mesma condição clínica (apesar de ter observado

uma maior percentagem de doentes a atingir o estado NEDA-4, que também engloba a ausência de declínio cognitivo e de atrofia cerebral na RM). Outro estudo de 2019, de Freedman *et al.* (20), concluiu igualmente que o início precoce de tratamento em adultos com EM estava associado a uma maior probabilidade de atingir o estado NEDA-3 aos 2, 3 e 5 anos pós-diagnóstico.

Adicionalmente, os indivíduos do nosso estudo que apresentavam negatividade para anticorpos IgG anti-EBV (isto é, sem infeção prévia por este agente viral) cumpriam na íntegra o estado NEDA-3 aos 12 meses após o diagnóstico de EM, tendo-se verificado uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ($p = 0,018$). A evidência científica atual suporta a hipótese de que a infeção prévia por EBV é um fator de risco para o desenvolvimento de EM (21) e que títulos maiores de anticorpos estão relacionados com uma maior atividade imagiológica da doença (22) e um menor cumprimento do estado NEDA-3 (12). No entanto, não foi ainda apontada de forma taxativa, em estudos anteriores, a existência de uma relação entre anticorpos IgG anti-EBV negativos e o cumprimento do estado NEDA-3 em idade pediátrica.

Restringindo a nossa análise a cada um dos 3 critérios para NEDA-3, não encontramos variáveis com influência estatisticamente significativa no cumprimento do critério de ausência de surtos e não foi analisada a ausência de progressão da incapacidade neurológica, dado ser idêntica para todos os casos. Efetivamente, a evidência científica mostra que 90% das crianças com EM não apresentam incapacidade física nos primeiros cinco anos após o evento desmielinizante inicial. (16) Nos grupos definidos pelo cumprimento do critério de ausência de atividade imagiológica da doença, observámos que o uso de natalizumab estava positivamente associado à verificação do estado NEDA-3 e que, pelo contrário, o tratamento com acetato de glatirâmero (fármaco de 1ª linha) estava associado a uma maior probabilidade de não se alcançar o controlo da doença. Haverá que referir que a adoção de uma atitude expectante (de *watchful waiting*) permitiu alcançar o mesmo tipo de resultados que a utilização de natalizumab. Apesar de surpreendente, este resultado é facilmente explicado pelo viés de seleção para tratamento, particularmente nos doentes mais novos (com menos de 10 anos de idade, para os quais não existe qualquer fármaco com aprovação formal) e com menor carga lesional (e, por isso, com um perfil de doença menos agressivo, sendo lícito protelar o início da terapêutica imunomoduladora).

Os nossos resultados sugerem, assim, que a associação entre o tratamento imunomodulador e o estado NEDA-3 pode dever-se principalmente ao papel que os agentes farmacológicos têm na prevenção de lesões imagiológicas adicionais. Este aspeto parece assumir particular relevância quando recordamos que, no nosso estudo, a grande maioria dos doentes não cumpridores de NEDA-3 apresentava novas lesões na RM. Daqui se reforça a importância de um controlo imagiológico regular em doentes com EMP.

Apesar de não terem assumido significância estatística, as diferenças verificadas nas variáveis “existência de doenças crónicas” (relativamente aos grupos definidos pelo NEDA-3) e “presença de anticorpos IgG anti-EBV” (relativamente aos grupos definidos pelo critério de ausência de atividade imagiológica de doença) apresentavam valores de p no limite da significância ($p = 0,059$ e $p = 0,055$, respetivamente). Deste modo, a realização de estudos futuros, numa população de maiores dimensões, poderá esclarecer a eventual relevância preditora destas variáveis.

Como pontos fortes do nosso estudo, destacamos a abordagem mais holística e centrada no doente que o uso do estado NEDA-3 permitiu, dado ser um compósito de dados clínicos e imagiológicos. A comparação seriada das variáveis em estudo, entre grupos estratificados de acordo com os 3 critérios que definem NEDA-3, permitiu uma análise mais robusta, aumentando a sensibilidade do estudo na identificação de possíveis elementos prognósticos na EMP. Dentro dos estudos realizados em Portugal nesta área do conhecimento, o nosso trabalho é um dos que possui uma amostra de maior dimensão, conduzindo a conclusões de maior robustez, num domínio de investigação claramente dominado por estudos em populações adultas.

As limitações inerentes ao nosso trabalho incluem, invariavelmente, o facto de ser unicêntrico e retrospectivo, o que originou uma amostra de menor dimensão e mais suscetível à existência de *missing data*, diminuindo o poder estatístico da nossa análise e introduzindo um potencial viés de seleção. Adicionalmente, estudos recentes (23) têm indicado que o estado NEDA-3 pode não ser suficiente como marcador prognóstico da evolução para incapacidade neurológica, a longo prazo – a medição do grau de atrofia cerebral tem sido reconhecida como um biomarcador mais preciso, que em adição aos 3 critérios NEDA-3, pode ser englobado num novo conceito de estado NEDA-4. (24)

A realização futura de estudos nesta área, particularmente de desenho prospetivo e multicêntrico, assume extrema importância para aumentar o poder estatístico das associações que encontrámos. Será também relevante analisar o impacto das variáveis que considerámos na manutenção do estado NEDA-3 a mais longo prazo, de forma a averiguar se as associações observadas são sustentadas no tempo, dificuldade que é apontada por alguns estudos em indivíduos adultos. (25) Apesar dos desafios que poderão estar inerentes à implementação universal de um novo modelo de avaliação de atividade da doença, o recurso aos estados NEDA-3 e NEDA-4 (acima referidos) ou a outros biomarcadores promissores apontados pela comunidade científica (24, 26), como os níveis de neurofilamento de cadeia leve sérico (sNfL), poderá constituir-se como uma importante ferramenta para incrementar o conhecimento relativo à EM de início em idade pediátrica.

CONCLUSÃO

Através do presente estudo, constatámos que a negatividade para anticorpos IgG anti-EBV e o tipo de tratamento imunomodulador estabelecido (particularmente o uso de natalizumab) estão associados a uma maior probabilidade de verificação do estado NEDA-3, doze meses após o diagnóstico de EMP. A influência do tratamento imunomodulador manteve-se quando estudámos o critério de ausência de atividade imagiológica da doença.

Os nossos resultados sugerem que uma terapêutica mais agressiva, implementada numa fase precoce da doença, poderá ser importante para o controlo da evolução da mesma, tirando proveito da plasticidade neuronal verificada em idade pediátrica.

A utilização destes preditores como instrumentos de estratificação de risco e personalização terapêutica poderá ser equacionada, procurando a otimização da abordagem ao doente com EMP e a melhoria da sua qualidade de vida. Estudos futuros multicêntricos, prospetivos e com amostras de maior dimensão serão essenciais para confirmar a robustez dos nossos resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13.
3. Mrosková S, Klímová E, Majerníková Ľ, Tkáčová Ľ. Quality of Life of Children and Adolescents with Multiple Sclerosis-A Literature Review of the Quantitative Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16).
4. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(4).
5. Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol*. 2020;40(2):192-200.
6. De Meo E, Bonacchi R, Muiola L, Colombo B, Sangalli F, Zanetta C, et al. Early Predictors of 9-Year Disability in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(5):1011-22.
7. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16(10):1258-67.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
9. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
10. Diem L, Nedeltchev K, Kahles T, Achtnichts L, Findling O. Long-term evaluation of NEDA-3 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients after switching from natalizumab to fingolimod. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418791103.
11. Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, Buscarinu MC, Gallo A, Matta M, et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol*. 2018;265(12):2851-60.
12. Dominguez-Mozo MI, Perez-Perez S, Villar LM, Oliver-Martos B, Villarrubia N, Matesanz F, et al. Predictive factors and early biomarkers of response in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Sci Rep*. 2020;10(1):14244.
13. Guerra T, Caputo F, Orlando B, Paolicelli D, Trojano M, Iaffaldano P. Long-term comparative analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) status between multiple sclerosis patients treated with natalizumab and fingolimod for up to 4 years. *Neurol Sci*. 2021;42(11):4647-55.
14. Sargento-Freitas J, Batista S, Macario C, Matias F, Sousa L. Clinical predictors of an optimal response to natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2013;20(5):659-62.
15. De Carvalho S, Pinto J, Correia I, Faustino R, Vasconcelos M, Sousa L, et al. Inflammatory Activity and Treatment Response in Pediatric Compared to Adult Multiple Sclerosis: A Pilot, Retrospective and Observational Study of the First Year After Diagnosis. *Acta Med Port*. 2021;34(1):28-34.
16. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):216-21.

17. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis : An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol.* 2021;31(1):61-71.
18. Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, Tapadinhas F, Cerqueira J, Guerreiro RP, et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102865.
19. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2020;267(1):100-5.
20. Freedman MS, Comi G, Coyle PK, Aldridge J, Chen L, Marhardt K, et al. No evidence of disease activity status in patients treated with early vs. delayed subcutaneous interferon β -1a. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;39:101891.
21. Luetic GG, Menichini ML, Deri N, Steinberg J, Carrá A, Cristiano E, et al. High birth weight and risk of multiple sclerosis: A multicentre study in Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102628.
22. Farrell RA, Antony D, Wall GR, Clark DA, Fisniku L, Swanton J, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology.* 2009;73(1):32-8.
23. Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese multiple sclerosis patients with no evidence of disease activity. *Neurol Sci.* 2018;39(10):1713-6.
24. Beadnall HN, Wang C, Van Hecke W, Ribbens A, Billiet T, Barnett MH. Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286418823462.
25. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):152-8.
26. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81(6):857-70.

ANEXOS

Anexo I – Critérios de McDonald de 2017 (traduzido e adaptado de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73).

Apresentação clínica	Aspetos adicionais necessários para o diagnóstico
≥ 2 surtos e evidência objetiva de ≥ 2 lesões	Nenhum
≥ 2 surtos e evidência objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço: por RM ¹ ou surto adicional noutra localização do SNC
1 surto e evidência objetiva de ≥ 2 lesões	Disseminação no tempo: por RM ² ou surto adicional OU Bandas oligoclonais no LCE
1 surto e evidência objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço: por RM ¹ ou surto adicional noutra localização do SNC OU Disseminação no tempo: por RM ² ou surto adicional OU Bandas oligoclonais no LCE

1 – Disseminação no espaço por RM: ≥ 1 lesão sintomática ou assintomática em ≥ 2 das seguintes localizações: cortical/justacortical, periventricular, infratentorial ou medular.

2 – Disseminação no tempo por RM: novas lesões numa RM de seguimento ou presença simultânea de lesões com realce e sem realce por gadolínio numa única RM.

Abreviaturas: LCE – líquido cérebro-espinhal; RM – ressonância magnética; SNC – sistema nervoso central.

Anexo II – Escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (traduzido e adaptado de Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology.* 1983;33(11):1444-1452).

Pontuação	Função
0	Exame neurológico normal.
1	Sem incapacidade, sinais mínimos em 1 sistema funcional (SF).
1,5	Sem incapacidade, sinais mínimos em 2 SF.
2	Incapacidade mínima em 1 SF.
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF.
3	Incapacidade moderada em 1 SF OU ligeira em 3-4 SF, apesar de locomoção total.
3,5	Locomoção total, mas incapacidade moderada em 1 SF + incapacidade ligeira em 1-2 SF OU incapacidade moderada em 2 SF OU incapacidade ligeira em 5 SF.
4	Locomoção total sem apoio até 500 metros OU locomoção sem apoio por até 12 horas, apesar de incapacidade relativamente severa.

4,5	Locomoção total sem apoio até 300 metros OU locomoção sem apoio durante grande parte do dia, podendo requerer assistência mínima OU incapacidade relativamente severa.
5	Locomoção sem apoio até 200 metros. Incapacidade com impacto nas atividades diárias.
5,5	Locomoção sem apoio até 100 metros. Incapacidade impede atividades diárias.
6	Necessidade de apoio unilateral constante ou intermitente para locomoção até 100 metros, com ou sem descanso.
6,5	Necessidade de apoio bilateral constante para locomoção até 20 metros, sem descanso.
7	Incapaz de se locomover para além de 5 metros, inclusive com ajuda. Em cadeira de rodas (move-se e transfere-se sem apoio). Ativo na cadeira de rodas durante cerca de 12 horas por dia.
7,5	Incapaz de dar mais do que alguns passos. Em cadeira de rodas (pode necessitar de apoio na transferência, mas move-se sozinho). Pode necessitar de cadeira motorizada para as atividades diárias.
8	Essencialmente confinado ao leito, cadeira ou cadeira de rodas. Capaz de estar fora da cama durante grande parte do dia. Mantém capacidade de autocuidado, geralmente com uso efetivo dos membros superiores.
8,5	Essencialmente confinado ao leito durante grande parte do dia, sem uso efetivo dos membros superiores. Mantém capacidade de autocuidado.
9	Doente confinado ao leito. Capaz de comunicar e de se alimentar.
9,5	Incapaz de comunicar efetivamente ou de se alimentar.
10	Morte devido a esclerose múltipla.