

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LETÍCIA CHAGAS DE OLIVEIRA

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA MORTALIDADE POR ESCLEROSE
MÚLTIPLA NO BRASIL**

VITÓRIA,
2016

LETÍCIA CHAGAS DE OLIVEIRA

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA MORTALIDADE POR ESCLEROSE
MÚLTIPLA NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências as Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como quesito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Elizabete Regina Araújo de Oliveira.

VITÓRIA,
2016

FOLHA DE APROVAÇÃO
LETÍCIA CHAGAS DE OLIVEIRA

**ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DA MORTALIDADE POR ESCLEROSE
MÚLTIPLA NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como quesito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovada em ____ de _____ de 2016.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Elizabete Regina Araújo de
Oliveira
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Eliana Zandonade
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Interno

Prof.^o Dr.^o Marcelo Muniz
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Externo

LISTA DE ABREVIATURAS

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Primariamente progressiva

EMPS – Esclerose Múltipla Progressiva com Surto

EMRR - Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente

EMSR – Esclerose Múltipla Surto-Remissão

EMSP – Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva

CID – Classificação Internacional das Doenças

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DO – Declaração de Óbito

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PP – Primária Progressiva

RR – Remitente Recorrente

SES – Secretaria de Estado de Saúde

SIS – Sistema de informação em saúde

SIM – Sistema de Informação Sobre Mortalidade

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

SP – Secundária Progressiva

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUS – Sistema Único de Saúde

SVO – Serviço de Verificação de Óbito

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Perfil da população de óbitos por esclerose múltipla no Brasil, de 2000 a 2012, segundo sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade e faixa etária.....	36
Tabela 2 Análise de Tendências e modelo ajustado da taxa de mortalidade por esclerose múltipla no total, por sexo, faixa etária e região.....	38
Tabela3: Comparação entre as proporções de mortalidade do CID 9 e CID 10 entre faixas etárias.....	40
Tabela 4: Descrição geral de (%) mortalidade por faixa etária.....	42
Tabela 5: Comparação das proporções de óbitos entre os períodos.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil, Taxa bruta, de 2009 a 2013	45
Figura 2 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes local	46
Figura 3 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes global.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla referente ao período de 1980 a 2013 (total) e segundo o sexo (masculino e feminino), com padronização pelo método direto.....	39
Gráfico 2 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as faixas de 20 a 29 anos até a faixa de 60 a 69 anos.....	39
Gráfico 3 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as faixas de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais.....	40
Gráfico 4 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as regiões	40
Gráfico 5 - Coeficiente de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil segundo a CID e faixa etária.....	41
Gráfico 6 - Coeficiente de mortalidade geral por esclerose múltipla no Brasil, de 1980 a 2013, segundo faixa etária.....	42
Gráfico 7 - Porcentagens de óbitos por esclerose múltipla, por faixas etárias nos períodos de 1980 a 1990, 1991 a 2000 e 2001 a 2013.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Formas clínicas da esclerose múltipla e suas características	13
Quadro 2 – Critérios diagnósticos da esclerose múltipla, 2010	15
Quadro 3 – Classificação Internacional das Doenças CID versões 9 e 10	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Conceito da Esclerose Múltipla	13
1.2 Evolução do Diagnóstico em Esclerose Múltipla	15
1.3 Políticas de saúde e a esclerose Múltipla	19
1.4 Aspectos Epidemiológicos da Esclerose Múltipla	22
1.5 Mortalidade por Esclerose Múltipla	23
1.6 Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM)	25
1.7 justificativa	28
2. OBJETIVOS	29
3. METODOLOGIA	29
3.1 Delineamento do estudo	29
3.2 População e Período do Estudo	29
3.3 Local do Estudo	30
3.4 Variáveis do Estudo	30
3.5 Fonte de Dados	31
3.6 Análise dos Dados	34
3.7 Aspectos Éticos	35
4. RESULTADOS	36
4.1 Perfil da População do Estudo	36
4.2 Análise de Tendência	37
4.3 Análise Espacial	46
5. DISCUSSÃO	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A – ARTIGO	67

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória neurológica, crônica, do sistema nervoso central. É desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, a qual acomete principalmente adultos jovens, na faixa etária dos 20 aos 40 anos. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico da população de óbitos por esclerose múltipla com ano de óbito entre 2000 a 2012, segundo sexo, faixa etária, escolaridade e estado civil nas 5 regiões brasileiras; Analisar a tendência da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil, segundo local de residência, sexo e faixa etária no período de 1980 a 2013; Realizar uma análise espacial dos casos de óbitos por esclerose múltipla notificados no Brasil segundo o local de residência, no período de 2009 a 2013. **Metodologia:** estudo ecológico misto de dados secundários de saúde, com enfoque em três etapas: descritiva, análise espacial e análise temporal (tendência) dos dados. Foram estudados todos os óbitos por esclerose múltipla no Brasil notificados no SIS/DATASUS, CID9 categoria 340 para os anos de 1980 a 1995 e CID10 categoria G-35 para os anos de 1996 a 2013, com um total de 4016 casos. Para análise de dados da tendência utilizou-se regressão linear simples e múltipla, teste Z com intervalo de significância de 95% e o programa STATA versão 12; para a análise espacial foram utilizados o índice de Moran Local e Global para identificação das áreas de risco deste agravo segundo os Estados. O software utilizado foi o Terraview 4.2.0. **Resultados:** Dos 4016 óbitos observados de 2000 a 2012 59,8% (2.402) foram do sexo feminino, 67,9% (2.728) de cor branca e 44,6% (1.792) eram casados. A tendência de morte se mostrou crescente em todas as dimensões analisadas. A análise espacial mostrou um padrão de distribuição espacial se concentrando na região sul e sudeste do Brasil. **Considerações Finais:** o perfil de óbitos por esclerose múltipla no Brasil segue o padrão do perfil de outros países, porém sua mortalidade crescente vai de encontro a dos países desenvolvidos, seu padrão espacial sugere, assim como em outros estudos, a mediação de um importante fator ambiental que é a incidência de luz solar, porém no Brasil temos poucos estudos sobre a temática.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Mortalidade; Análise de Tendência; Análise Espacial.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a neurological inflammatory disease, chronic of central nervous system. It is triggered by environmental factors in genetically susceptible individuals, which affects mostly young adults, aged 20 to 40 years. **Objectives:** To describe the epidemiological profile of the population of deaths from multiple sclerosis, with death year between 2000 to 2012, according sex, age, education and marital status in the 05 regions of Brazil. To analyze trends in mortality from multiple sclerosis in Brazil, according to place of residence, sex and age from 1980 to 2013. Perform a spatial analysis of cases of multiple sclerosis deaths reported in Brazil by place of residence, from 2009 to 2013. **Methodology:** mixed ecological study of secondary health data, focusing on three steps: descriptive, spatial analysis and temporal analysis (trend) of the data. They studied all deaths caused by multiple sclerosis in Brazil notified in the SIS / DATASUS, ICD9 category 340 for the years 1980 to 1995 and ICD10 category G-35 for the years 1996-2013, with 4,016 cases. For trend data analysis were used simple and multiple linear regression, Z test with 95% meaningfulness interval and STATA program version 12; for spatial analysis were used the Moran index Local and Global for identification of risk areas of this grievance according to the States. The software used was Terraview 4.2.0. **Results:** Of the 4016 deaths observed from 2000 to 2012 59.8% (2,402) were female, 67.9% (2,728) were white and 44.6% (1,792) were married. The tendency of death increased in all analyzed dimensions. The spatial analysis showed a pattern of spatial distribution focusing in the area south and southeast of Brazil. **Final considerations:** the deaths profile for multiple sclerosis in Brazil follows the pattern profile from other countries, but its increasing mortality goes against the developed countries, their spatial pattern suggests, as in other studies, the mediation of an important environment factor, that is the incidence of sunlight, but in Brazil there are few studies on the subject.

Keywords: Multiple sclerosis; Mortality; Trends; Spatial Analysis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central sendo desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, a qual acomete principalmente adultos jovens, na faixa etária dos 20 aos 40 anos, fase de maior produtividade dos indivíduos (MACHADO et al., 2012; NICHOLAS e RASHID, 2013; SANTOS et al., 2007; COMPSTON e COLES, 2008; NOSEWORTHY et al.)

Ao observar o grupo de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, a esclerose múltipla, é encontrada como a mais frequente (ALTER et al., 1962; KURTZKE et al., 1972).

A mesma advém de respostas autoimunológicas a antígenos proteicos e lipídicos presentes na bainha de mielina. Tais respostas provocam inflamação, desmielinização, lesão axonal e de mecanismo de reparo. De início ocorre remielinização, porém ela não é satisfatória e posteriormente a cada crise não ocorre a recuperação completa (remielinização) levando a piora progressiva após os episódios, o que leva a disfunção neurológica e outras condições (LASSMANN et al., 2007; COMPSTON e COLES, 2008; MACHADO et al., 2012; NICHOLAS e RASHID, 2013).

Em um estudo realizado com 40 pacientes portados de esclerose múltipla e submetidos a necropsia foi observado que as lesões apresentam predileção pelo cerebelo, podendo assim explicar as disfunções neurológicas que acometem os portadores da doença (KUTZELNIGG et al., 2007).

Seus sintomas crônicos levam a lesões multiformes e incapacitantes como fadiga e fraqueza muscular (principal sintoma em dois terços dos indivíduos), parestesia, problemas visuais, problemas intestinais e na bexiga dor, depressão e ansiedade, espasticidade, ataxia/tremor, disfagia, e disfunção sexual (COMPSTON e COLES, 2008; MACHADO et al., 2012; NICHOLAS e RASHID, 2013).

A principal forma de evolução da doença é a surto-remissão (EMSR), para a qual se preconiza atualmente tratamento medicamentoso com imunomoduladores, porém pode evoluir de várias formas, desde súbita e agressiva até casos que se manifestem vários anos após o diagnóstico por imagem. É uma doença impactante não só para o portador, mas também para a família, pois provoca incapacidades funcionais progressivas (MACHADO et al., 2012; NICHOLAS e RASHID, 2013; SANTOS et al., 2007; COMPSTON e COLES, 2008). O Quadro1 apresenta as formas clínicas da doença e suas características.

Quadro 1 - Formas clínicas da esclerose múltipla e suas características

FORMAS DE EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	CARACTERÍSTICAS
Forma Recorrente-Remitente (EMRR) ou Surto-Remissão	Surtos neurológicos seguidos de períodos de melhora completa ou parcial. Em geral, após 10 anos, evolui para forma secundariamente progressiva em 85% dos casos.
Forma Primariamente Progressiva (EMPP)	Não apresenta surtos e há uma progressão contínua desde o início da doença, pode ocorrer discretas melhoras, mas não ao ponto de caracterizar surtos (10 a 15% dos casos).
Forma Secundariamente Progressiva (EMSP)	É uma evolução da forma remitente-recorrente, presente em 15 a 20% dos casos e com progressão da doença mesmo sem a presença de surtos.
Forma Progressiva com Surtos (EMPS)	É a forma mais rara (5%), apresenta progressão desde o início, além de surtos.

Fonte: Machado et al. (2012); Nicholas e Rashid (2013).

1.2 EVOLUÇÃO DO DIAGNÓSTICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Foi Jean-Martin Charcot (1825-1893), considerado pai da neurologia moderna, o responsável pelos trabalhos clássicos sobre a esclerose múltipla, observando achados clínicos em uma paciente e após sua morte com achados de lesão em seu cérebro. Em Paris, Jean Cruveilhier em 1938 descreveu quatro (4) casos de EM com associação entre o quadro clínico (característica intermitente da doença) e achados histopatológicos da doença; em 1942, Cabot descreveu o aumento de imunoglobulina (IgG) no líquido de pacientes com EM fazendo pela primeira vez uma correlação laboratorial dessa doença, porém foi em 1970, através de uma série de casos que se estabeleceu os critérios clínicos da EM, seus sintomas de caráter intercadente, envolvimento bulbar e medular, placas demielinizantes, o envolvimento de linfócitos e macrófagos. Também em 1970 passaram-se a utilizar a técnica do Potencial Evocado visual, somatossensorial e do tronco cerebral, que sugere lesão caso o resultado da condução elétrica apresente-se lenta ou ausente. No mesmo ano foi introduzido a tomografia computadorizada que não acrescentou muito, mas a partir dos anos 90, com um uso da ressonância magnética, ocorreu uma revolução no diagnóstico da doença (FARLOW; BONNIN, 1993).

No ano 2000 o Painel Internacional sobre o Diagnóstico de EM reavaliou os critérios de diagnóstico existentes e criou critérios que puderam ser utilizados na prática médica, integrou a ressonância magnética no regime geral de diagnósticos devido sua sensibilidade única para identificar alterações patológicas e para incluir um esquema de diagnóstico para forma primariamente progressiva da doença (MCDONALD et al., 2001).

Segundo McDonald et al. (2001), para o diagnóstico por imagem a RM deve apresentar pelo menos 3 dos 4 critérios a seguir: uma lesão realçada por gadolínio ou nove lesões T2 hipertensas, se não houver lesão realçada por gadolínio; pelo menos uma lesão infratentorial; pelo menos uma lesão justacortical; pelo menos três lesões periventriculares, sendo que uma lesão na medula espinhal pode ser substituída por uma lesão cerebral e é geralmente maior que 3mm, tais lesões necessitam de comprovação em pelo menos duas RM com intervalo de 3 meses.

Em 2005, foi realizada uma revisão dos critérios de McDonald para melhorar e simplificar o diagnóstico, principalmente em relação ao tempo necessário para se estabelecer um diagnóstico e ao diagnóstico da forma progressiva da doença (POLMAN et. al, 2005).

Em 2010 o Painel internacional de diagnóstico de esclerose múltipla se reuniu a fim de simplificar o diagnóstico de EM e torna-lo aplicável a outras populações, evitando erro de diagnóstico, sendo essa a revisão mais atualizada dos critérios diagnósticos para EM que consistem em mudanças nos critérios em relação a disseminação das lesões no espaço e tempo. Em relação ao espaço passou a contar com pelo menos uma lesão T2 em no mínimo 2 dos 4 locais considerados característicos para EM e conforme especificado nos critérios de McDonald originais (justacortical, periventricular, infratentorial, e medula espinhal), com lesões na região sintomática excluídos em pacientes com síndromes de tronco cerebral ou da medula espinhal. Em relação ao tempo, será necessário apenas um exame de RM mostrando uma nova lesão após período de surto evitando adiar o diagnóstico como era proposto. Essas mudanças possibilitam maior sensibilidade, especificidade e rapidez no diagnóstico (POLMAN et. al, 2010). Os critérios diagnósticos revisados (2010) podem ser observados no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos da esclerose múltipla, 2010.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO
2 ataques; evidência de 2 lesões ou evidência clínica de uma lesão com história prévia de ataque	Nenhuma
≥ 2 ataques; evidência clínica de uma lesão	Disseminação da lesão no espaço, demonstrado por: 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas do SNC na EM (periventricular, infratentorial, ou da medula espinhal justacortical); ou aguardar mais ataques clínicos.
1 ataque; evidência de ≥ 2 lesões	Disseminação da lesão no tempo, demonstrado por: Presença simultânea de lesões realçadas e não-

	realçadas por gadolínio a qualquer momento; ou uma nova lesão T2 e/ou lesão realçada por gadolínio no seguimento de RM, independentemente da sua temporização com referência a uma RM de linha de; ou espere um segundo ataque clínico.
1 ataque; evidencia clínica de uma lesão (síndrome clinicamente isolada)	Disseminação da lesão no espaço; ou aguardar mais ataques clínicos. Disseminação da lesão no tempo; ou espere um segundo ataque clínico.
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	De 1 ano de progressão da doença (retrospectivamente ou prospectivamente determinada), 2 ou mais de 3 dos seguintes critérios: a. Evidência para disseminação da lesão no espaço no cérebro com 1 lesões T2 nas regiões características da EM (periventricular, justacortical ou infratentoriais); b. Disseminação da lesão no espaço na medula espinhal com 2 lesões T2; c. líquido cefalorraquidiano positivo (evidência de focagem isoeétrica de bandas oligoclonais ou e índice de IgG elevada).

Fonte: POLMAN et. al, 2010.

A partir do diagnóstico, o médico neurologista, irá estabelecer o melhor tratamento que depende da manifestação da doença podendo utilizar terapia com imunomoduladores, imunossuppressores, anticorpos monoclonais, drogas orais, transplante de célula-tronco, tratamento sintomático e terapia ocupacional (MACHADO et al., 2012).

Em último caso pode-se optar pelo transplante, esses pacientes em sua maioria apresentam a forma secundária progressiva e um alto grau de incapacidade. A taxa de sobrevivência de um (1) ano após o transplante é de 98% e após três (3) anos de 97%, com uma mortalidade de apenas 5% (PASQUINI et al., 2014).

Por se tratar de uma doença genética desencadeada por fatores ambientais, vários estudos veem associando tais fatores não só no seu desencadeamento, mas também no curso clínico da doença e como atenuantes da doença ou coadjuvantes de tratamentos.

Em estudo realizado nos Estados Unidos com base em 4.282 atestados de óbitos por esclerose, entre os anos de 1984 a 1995, para explorar os efeitos da exposição residencial e ocupacional na mortalidade por EM Freedman et al. (2000), observaram uma associação negativa entre a exposição a luz solar e a mortalidade. O risco de morte diminuiu com o aumento da radiação solar residencial no geral, e quando o país foi estratificado por região, em cada região tal valor foi significativo, com o Leste mostrando um gradiente negativo mais forte (OR = 0,28 (leste), OR = 0,63 (oeste) para os casos com maior exposição. Entre a população branca, a origem da família de um país do norte da Europa não foi associada com risco de mortalidade por esclerose múltipla, após o controle de residência, idade, sexo e nível socioeconômico (OR = 1,0), porém a maior exposição radiação solar ocupacional (entre os trabalhadores ativos) foi associado a um risco reduzido de mortalidade por esclerose múltipla.

Estudo de coorte com pacientes do Hospital Universitário de Nottingham, acompanhados por 15 anos, mostrou que o risco de progressão da doença e da incapacidade foi maior nos fumantes, o estudo mostrou também que quem nunca fumou ou parou de fumar após o diagnóstico de esclerose múltipla tem melhor prognóstico em relação aos fumantes (MANOUCHEHRINIA et al., 2013).

Turner et al. (2015) ao avaliarem dados de 2.994 pacientes com esclerose múltipla nos Estados Unidos de 1999 a 2013 associaram o tabagismo a uma maior mortalidade por EM e níveis mais altos de atividade física associados com menor mortalidade (atividade 1-2 vezes/semana), o que os levaram a sugerir que intervenções em comportamentos de saúde modificáveis podem promover melhor qualidade de vida aos portadores de EM.

Além do fumo, pessoas que apresentaram sobrepeso e obesidade na infância e adolescência apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver a esclerose múltipla. (MUNGER et al., 2013).

Já o alto consumo de sal (cloreto de sódio) aumenta a indução de linfócitos Th17, eles parecem ser altamente patogênicos e relacionados com citocinas pró-inflamatórias (WU et al., 2013).

1.3 POLÍTICAS DE SAÚDE E A ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla, por ser uma doença crônica, de longa duração, que leva o indivíduo a conviver com deficiências progressivas por muitos anos, está gerando uma população de idosos deficientes e que necessitam de cuidados especiais para alcançar uma qualidade de vida mais adequada (PUTNAM, 2014). Estudo realizado na Suécia observou um aumento significativo da incapacidade em 10 anos a partir do diagnóstico da doença (CHRUZANDER et al., 2013).

Os pacientes com esclerose múltipla convivem com sequelas como a neurite óptica, o que leva a prejuízos na visão, além de apresentarem como maiores queixas a fadiga e o mal-estar sendo sequelas que levam a maiores gastos com indenizações e aposentadorias precoces (CARROL et al., 2014), problemas relacionado ao equilíbrio, o que torna esses indivíduos mais suscetíveis a quedas e lesões, necessitando de auxílio para caminhar e limitando a autonomia por medo de quedas (NILSAGA et al., 2014), além de problemas respiratórios, mesmo em pacientes com a forma leve e moderada, sequelas essas que vão progredindo com o passar dos anos (TAVEIRA et al., 2013).

Por ser uma doença crônica e incapacitante, a esclerose múltipla, leva a comprometimentos de vários sistemas a longo prazo, o que pode levar a morte devido a complicações sistêmicas. O tempo desde o diagnóstico até a morte varia de 24,5 a 45 anos, com idade de morte variando de 68 a 78 anos de idade. Esta variação é determinada pela forma de apresentação da doença, sendo a forma primária progressiva a de evolução mais rápida. Estudos citados pelo autor nessa revisão sistemática mostraram que os mais jovens têm uma maior sobrevida e um menor risco de morte (SCALFARI et al., 2013).

O período longo de sobrevivência e o melhor prognóstico para os mais jovens podem ser explicados pelo aumento dos investimentos em tratamento. Carrol et al. (2014) observaram em seu estudo que de 2006 a 2011 os gastos com a esclerose múltipla aumentaram em 60% nos Estados Unidos, passando de uma média de 16.614 dólares a 26.520 dólares por pessoa por ano. As maiores taxas foram na faixa etária de 35-55 anos (57% da amostra). Os custos relacionados com os pacientes tratados com diferentes drogas modificadoras da doença variou de 38.509 a 81.627 dólares em 1 ano. Já as despesas médicas diminuíram de 57% em 2006 para 47% em 2011, acredita-se que essa diminuição se deu pelo uso da terapia com drogas modificadoras da doença.

Já no Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da esclerose múltipla estão inseridos no programa de medicamentos de dispensação em caráter excepcional por serem medicamentos de alto custo. O ministério da saúde teve um aumento nos gastos desses medicamentos de 123,9% de 2002 a 2006, gasto maior que o total investido na área da saúde no mesmo período que foi de 9,6% (CARIAS et al., 2011).

Em 2003 foram gastos R\$516 milhões em medicamentos de dispensação excepcional, em 2006 foram gastos R\$1,3 bilhões gerando um aumento de 159% no período, sendo a esclerose múltipla um dos grandes componentes no aumento dos gastos com medicamentos do Ministério da Saúde. Desses valores, no ano de 2000, ela foi responsável por R\$67.377.752,86 o que representam 9,8% do total anual de gastos e no ano de 2007 foram responsáveis por R\$182.370.722,53 o que representam 12,9% do total anual de gastos. Isso acarreta um grande problema, pois em todas as regiões do país, o crescimento per capita foi menor que o do valor anual total gasto com medicamentos, o que leva os autores a concluir que é preciso buscar alternativas para minimizar o impacto financeiro do programa para não gerar falta de recursos em outras áreas da saúde (CARIAS et al., 2011).

Outro agravante consiste em que com o passar dos anos os problemas de mobilidade se acumulam, ocorrendo um aumento estatisticamente significativos na necessidade de utilização de recursos de saúde, como de meios para se locomover, necessidade

de cuidador formal ou informal, maior necessidade de consultas à urologistas, neurologistas, atendimentos primários, internação e terapia ocupacional, redução do número de pacientes que trabalham em tempo integral e prejuízos relacionados ao trabalho mesmo nos pacientes que apresentaram problemas leves, o que indica um grave problema social e econômico (PIKE et. al, 2012).

Com o objetivo de avaliar o impacto da esclerose múltipla na vida profissional de brasileiros, Fragoso et al. (2010), realizaram um estudo com 96 pacientes que mostrou uma alta taxa de escolaridade, reforçando a ideia de que pessoas de nível socioeconômico mais elevado têm um maior acesso ao diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla. Também pode-se observar que esses indivíduos eram jovens, investiram tempo e dinheiro em uma carreira sem poder dar continuidade a ela, gerando impactos econômicos, emocionais e familiares imensuráveis. Existe uma correlação negativa significativa entre a doença e o trabalho regular. Os motivos relatados pelos pacientes para não trabalhar foram fadiga, parestesia, alterações cognitivas e dor crônica como causas muito frequentes, sendo que independente do grau da doença, 95,8% dos pacientes apresentaram ao menos três destas queixas. Visto que a esclerose múltipla impõe uma carga psicossocial e econômica aos pacientes, familiares e ao sistema de saúde, conferindo um problema de saúde pública, é necessário a criação de medidas para reduzir esses impactos. Estudos demonstram que os portadores de esclerose múltipla com maior adesão a terapia com drogas modificadoras da doença apresentam menos recaídas e melhor qualidade de vida em relação aos não-aderentes, a adesão tem se mostrado eficaz em diminuir custos e melhorar os resultados (KOZMA et al., 2014).

Outros estudos demonstram melhor qualidade de vida para as pessoas as quais recebem um maior suporte social a nível emocional, material e de informação, contudo, a maior influência em todas as dimensões da qualidade de vida é creditada ao suporte emocional (COSTA et al., 2012), melhor qualidade de vida para pessoas assistidas por equipes capacitadas em assistência a pessoas que convive longo tempo com deficiência e envelhecimento, (PUTNAM, 2014) e de programas específicos de exercício para melhorar equilíbrio (NILSAGA et al., 2014) e o padrão respiratório (TAVEIRA et al., 2013).

1.4 ASPÉCTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla teve origem na Dinamarca, a primeira migração foi para Finlândia e Noruega e posteriormente para o Norte da Europa e EUA, em especial nos estados do Minnesota e Wisconsin, obedecendo um “gradiente norte-sul” devido a um caráter político-econômico, por isso, a prevalência e incidência da EM variam muito, principalmente em relação a localização geográfica e a raça. Ela é mais prevalente em regiões frias, quanto mais distante da linha do equador, e maior entre a população de cor branca (KURTZKE, 2013).

Estudos que relacionam a esclerose múltipla com a latitude apontam uma maior prevalência da doença na Europa e na América do Norte, a prevalência é de um por 800 pessoas com uma incidência anual de 02 para 10 por 100 mil. A idade de início é ampla, entre 20 e 40 anos fazendo esclerose múltipla a mais comum causa de incapacidade neurológica em adultos jovens (MACHADO et al., 2012; NICHOLAS e RASHID, 2013).

A cidade de Santa Maria, localizada na região Sul do Brasil, possui a maior taxa de prevalência entre os estudos brasileiros, o que pode ser explicado pelo maior número de pessoas com ascendência europeia residentes nessa região, e maior latitude em relação as outras cidades estudadas, o que confere menos exposição a luz solar e maior deficiência de vitamina D (FINKELSZTEJN et al., 2014).

Segundo Finkelsztejn et al. (2014), existem poucos estudos epidemiológicos sobre esclerose múltipla no Brasil, sendo que estes, abordam, no geral, a prevalência da doença em regiões específicas do Brasil e não a mortalidade em toda a sua extensão territorial.

Em São Paulo, Callegaro et al. (1992) acharam uma prevalência da doença de 4.3 por 100.000 habitantes. O mesmo autor, em 1997, encontrou em São Paulo a prevalência de 15.0 casos por 100.000 habitantes, passando o local da classificação de baixa para média prevalência.

Na cidade de Botucatu, Rocha et al. (2002) encontraram a prevalência de 17.0 casos por 100.000 habitantes, em Recife, Brito et al. (2004) encontraram 1.36 caso por 100.000 habitantes, na cidade de Santos, Fragoso et al. (2005) mostraram uma prevalência de 15.5 casos por 100.000 habitantes.

Já na cidade de Uberaba, Ribeiro et al. (2011) encontraram a prevalência de 12.5 casos de EM por 100.000 habitantes; em Belo Horizonte, Lana-Peixoto et al. (2012) observaram uma prevalência de 18.1 casos por 100.000 habitantes e em estudo mais recente, na cidade de Santa Maria, Finkelsztejn et al. (2014) encontraram uma prevalência de 27.2 casos de EM por 100.00 habitantes.

No geral, estes estudos caracterizam locais de média prevalência e aumento da mesma nas regiões mais distantes do Equador, Sudeste e Sul, mas não abordam a mortalidade, além de abordarem populações atendidas em cidades específicas onde estão presentes centros de estudo sobre a esclerose múltipla.

1.5 MORTALIDADE POR ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os portadores de esclerose múltipla têm um risco de morte por todas as causas relativamente maior que o restante da população. Em mais da metade das declarações de óbito (DO) a esclerose múltipla é relatada como causa básica de morte, em 82% das DOs ela também é relatada como causa subjacente, e as causas por doenças cardiovasculares, infecção respiratória, suicídio e acidentes são significativamente maiores do que na população geral. Em relação a sobrevida, os portadores de esclerose múltipla apresentam de 7-14 anos a menos de vida em relação a população geral (SCALFARI et al., 2013).

Os portadores de esclerose múltipla apresentam a taxa de mortalidade bruta e o risco de morte por qualquer causa quase duas vezes maior que a população geral, isso pode ser associado as co-morbidades que eles adquirem devido as degenerações e

incapacidades provocadas pela doença. Quanto ao registro de morte, em sua maioria, a esclerose múltipla é relatada como a causa do óbito (JICK et al., 2014).

A mortalidade por esclerose múltipla ocorre devido a fatores de agravamento da própria doença e que leva, na maioria das vezes, a aquisição de infecção pulmonar sendo que o uso de drogas modificadoras da doença diminui o risco de morte em quase a metade, além de aumentar a sobrevida dos pacientes chegando em média a 29 anos (GOODIN et al., 2012).

Estudo de coorte realizado na Inglaterra de 1994-2013, com 932 portadores de esclerose múltipla, apresentou 80 óbitos durante o seguimento, com uma taxa de mortalidade de 4,35 por 1000 pessoas-ano, ela foi maior no sexo masculino, 67% eram fumantes, todos os 9 pacientes falecidos com a forma recorrente remitente eram fumantes, 44% da forma primária progressiva e 68% da secundária progressiva eram fumantes. A sobrevida média estimada foi de 76,8 anos (IC95% 74,6-79) para toda a coorte, 81 anos para os não-fumantes, 78,4 anos para os ex-fumantes e 71,5 anos para os fumantes. A mortalidade por todas as causas de morte em pacientes com EM foi maior que na população geral em ambos os sexos. Fumantes com esclerose múltipla têm redução de 10 anos na expectativa de vida e um risco 2,5 vezes maior de morte (MANOUCHEHRINIA et al., 2014).

Bichuetti et al. (2013) em um estudo na clínica neurológica da Universidade Federal de São Paulo chegaram à conclusão de que pacientes com neuromielite óptica tem uma doença mais grave, com evolução mais rápida e incapacitante e maior chance de morte por desmielinização do que os pacientes com esclerose múltipla na forma remitente recorrente.

Estudo realizado na província de Manitoba, Canadá, com pacientes portadores de esclerose múltipla admitidos na UTI apresentou que os portadores de esclerose múltipla têm uma proporção maior de internação na UTI em relação a seus controles e a mortalidade durante a internação na UTI foi de 6,98%, e um ano após a internação de 26% (duas vezes maior do que os controles). As causas de morte foram divididas em: EM (29,4%, n = 15), aparelho circulatório (23,5%, n = 12), malignidade (13,7%, n = 7), infecção (11,8%, n = 6), e outras causas (21,6%, n = 11). Pessoas com menos

de 40 anos tinham chances 75% menor de morrer devido a EM do que as pessoas com mais de 60 anos (OR 0,25; IC 95% 0,12-0,53). A mortalidade é maior em jovens com esclerose múltipla após um ano de internação e por infecção (MARRIE et al., 2014).

Foi realizado um estudo para avaliar o risco de suicídio em portadores de doença de longa duração. O risco de suicídio das pessoas com esclerose múltipla foi um pouco mais que o dobro do risco encontrado na população geral e as taxas de suicídio foram mais altas entre os homens do que as mulheres com esclerose múltipla. Já as pessoas que tiveram o diagnóstico em idade acima de 40 anos apresentam um risco mais baixo de suicídio, o excesso de suicídio tende a aumentar com o período de convivência com a doença, é maior em pacientes com mais de 20 anos de diagnóstico, provavelmente devido as sequelas físicas incapacitantes e problemas sociais. Em relação ao sexo, as mulheres têm maior risco de suicídio após o diagnóstico e os homens apresentam a elevação no risco após um ano de diagnóstico (BRONNUM-HANSEN; KOCH-HENRIKSEN; STENAGER 2005).

Em estudo de revisão sistemática sobre mortalidade por esclerose múltipla Scalfari et al. (2013) demonstraram que existem poucos estudos sobre mortalidade por EM, sendo que nenhum estudo brasileiro foi citado em tal revisão, o que mostra uma lacuna de conhecimento a ser preenchida quanto a essa temática.

1.6 SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE (SIM)

Lana-Peixoto et al. (2012) afirmam que há poucos estudos epidemiológicos no Brasil sobre a esclerose múltipla, a fim de preencher tal lacuna do conhecimento, podemos lançar mão dos dados de mortalidade, que em suma, são acessíveis, abrangem todo o território brasileiro, utilizam de classificação internacional e permitem uma pesquisa rápida e barata.

Para obter tais informações, o Brasil possui um sistema de informação em saúde, este, permite o desenvolvimento de estudos que facilitam a investigação de

fenômenos que ocorrem na mortalidade de diferentes doenças, para a criação de políticas públicas de saúde nas áreas de risco visando a prevenção de agravos, a proteção e a promoção da saúde dos grupos populacionais através do DATASUS (FRIAS et al., 2014).

A vigilância epidemiológica é uma das atribuições do Sistema Único de Saúde, direito garantido pela constituição brasileira, e de competência da União, Estados e Municípios, que engloba ações que permitem o conhecimento, detecção ou mudança de fatores determinantes e condicionantes de saúde individual e coletiva, a fim recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos (LEI 8080, 1990).

Sabe-se que umas das ferramentas para garantir tal direito é a utilização dos indicadores de saúde, estes possibilitam quantificar e avaliar as informações de saúde tornando viável a vigilância epidemiológica pelas estatísticas vitais (RIPSA, 2008).

Um importante indicador de saúde é a mortalidade, os óbitos ocorridos em todo território brasileiro estão disponíveis no SIM, criado pelo Ministério da Saúde em 1975, disponíveis em base eletrônica pelo DATASUS (www.datasus.gov.br/idb) que através do tabulador (Tabnet) facilita o acesso aos usuários, inclusive aos dados brutos que geraram os indicadores. Seus dados servem de evidência para situação sanitária e análise de tendência de saúde, identificação de áreas de maior risco e de população com maior necessidade de saúde (RIPSA, 2008).

Em 1975 foi criado o Sistema de Vigilância Epidemiológica e surgiu a necessidade da criação de um subsistema para os dados de mortalidade, então surgiu o SIM para suprir as falhas encontradas nos registros civis de óbito. Foi recomendado a adoção do modelo internacional da DO proposto pela OMS em 1948, pois no momento existiam no Brasil 43 modelos diferentes de DO, isso possibilitou a unificação e uniformização dos dados de mortalidade (LAURENTI et al., 2006).

A impressão, distribuição e processamento eram a nível central, assim como o vasto material de capacitação para os profissionais de saúde, hoje são impressas pelo MS e distribuídas às Secretarias Estaduais de Saúde (SES) para entrega às Secretarias Municipais de Saúde (SMS), elas repassam para os estabelecimentos de saúde,

Institutos de Medicina Legal, Serviços de Verificação de Óbito (SVO) e Cartórios do Registro Civil. Compete às SMS o Controle da distribuição das DO (JORGE et al., 2007).

Ao longo dos anos a DO sofreu modificações para facilitar e especificar o seu preenchimento, que por legislação compete ao médico ou perito legista após necropsia. O MS disponibiliza os dados em CD-RON ou via internet e abrange cerca de 1 milhão de óbitos/ano o que permite uma visão do perfil epidemiológico de mortalidade em todo território brasileiro (BRASIL^g, 2005).

O SIM é um sistema de informação de mortalidade criado pelo DATASUS que possibilita a obtenção de dados regulares de mortalidade em todo território brasileiro de forma padronizada e possibilita que um óbito ocorrido em um município ou estado diferente do de residência possa ser lançado no sistema de qualquer parte do país, os dados possibilitam a realização de análise epidemiológica, planejamento e avaliação das ações e programas (RIPSA, 2008).

De 2000 a 2011 houve um importante aumento de óbitos notificados no SIM (946.686 para 1.170.498 óbitos). A cobertura vem aumentando, porém de forma irregular entre os estados, atingindo 96,1% em 2011. Os estados das regiões sudeste, sul e centro-oeste apresentam uma cobertura de aproximadamente 100%, exceto Mato Grosso (95,8%) e Distrito Federal (94,8%) e nas regiões Norte e Nordeste quatro estados (Acre, Amazonas, Pará e Sergipe) apresentaram cobertura acima de 90%, 8 entre 80 e 90% (BRASIL^h, 2012).

Frias et. al (2014) ao avaliarem o sistema de informação mortalidade chegaram à conclusão de que as informações de mortalidade apresentaram uma inquestionável melhoria na última década e que a população e os estados dispõem de informações de saúde adequadas.

Outros estudos avaliaram a confiabilidade das informações contidas no SIM como muito boa e adequada (OLIVEIRA et al., 2014; FRIAS et al., 2010).

Com isso, as informações de mortalidade nos possibilitam conhecer a magnitude da mortalidade por esclerose múltipla no território brasileiro e a partir desse quadro

epidemiológico servir de base para elaboração de medidas de intervenção que visem melhorar a qualidade de vida dessas pessoas, prevenir agravos e reduzir custos de saúde de forma mais pontual e atendendo as necessidades epidemiológicas de cada região.

1.7 JUSTIFICATIVA

Por ser uma doença incapacitante, degenerativa e que atinge adultos jovens, a esclerose múltipla vem trazendo um prejuízo social, psicológico e econômico para o doente e a família, oneração do sistema único de saúde devido aos tratamentos caros e da previdência social pelas aposentadorias precoces por invalidez e dispensação de auxílios.

Com isso, se faz necessário conhecer o quadro epidemiológico no Brasil, visto que os estudos realizados no Brasil são pontuais e abordam apenas a prevalência da doença, para conhecer a distribuição e evolução em todo território brasileiro e servir de subsídio para novos estudos e propostas de intervenção de acordo com a necessidade epidemiológica de cada região.

Isso torna-se possível ao utilizar os estudos ecológicos que trazem uma análise espaço-temporal, possibilitam associar variáveis socioeconômicas e ambientais a fatores de risco, úteis para compreender a dinâmica dos eventos e colaborar para vigilância epidemiológica (RIPSA, 2008; CZERESNIA e RIBEIRO, 2000) , o que o torna útil na geração de hipóteses e possíveis associações entre fatores de risco e a mortalidade por esclerose múltipla, ajudando os gestores a planejarem ações com políticas centradas nas áreas de maior incidência, de maior risco de mortalidade por esclerose múltipla.

2 OBJETIVOS

Descrever o perfil epidemiológico da população de óbitos por esclerose múltipla com ano de óbito entre 2000 a 2012, segundo sexo, faixa etária, escolaridade e estado civil nas 5 regiões brasileiras;

Analisar a tendência da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil, segundo local de residência, sexo e faixa etária no período de 1980 a 2013;

Realizar uma análise espacial dos casos de óbitos por esclerose múltipla notificados no Brasil segundo o local de residência, no período de 2009 a 2013.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico de dados secundários de saúde, com enfoque em três etapas: descritiva, análise espacial e análise temporal (tendência) dos dados.

3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO

A população do estudo consiste em todos os casos de óbitos por esclerose múltipla notificados no SIM/DATASUS, em todo o território brasileiro, nas 5 regiões e microrregiões.

Para o perfil da população foram utilizados os casos de óbitos notificados no SIM/DATASUS do ano 2000 a 2012 pois além de serem mais recentes, apresentam

mais acurácia diagnóstica (MCDONALD et. al, 2001) e estudos mostram que os dados de mortalidade melhoraram de forma evidente principalmente a partir do ano 2000 nos estados e regiões do Brasil, podendo assim, refletir melhor a realidade da população (FRIAS et al., 2014).

Para a análise de tendência foram utilizados os casos de óbito por EM notificados no SIM/DATASUS no período de 1980 a 2013, período este definido pela disponibilidade dos dados e por ser um período relativamente longo, 33 anos, para analisar a tendência dos óbitos no decorrer dessa série histórica.

E para a análise espacial foram utilizados os casos de óbitos notificados no SIS/DATASUS do ano 2009 a 2013, por ser um período mais recente e que permite determinar a análise.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

O Brasil apresenta dimensões continental de 8.515.767,049 km², composto por 27 Unidades da Federação, 5.570 municípios, localizado a Longitude origem: 54° e latitude origem: 12° (IBGE, 2013). Está dividido em 5 regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste (IBGE, 2013).

Em 1980, o Brasil apresentava uma população de 121.611.375, em 1995 de 159.016.334, em 1996 de 161.247.046 e em 2012 apresentou uma população de 195.991.828 habitantes (IBGE, 2000).

Esses períodos foram escolhidos de acordo com os períodos de dados disponíveis no DATASUS, que até 1995 utilizou o CID 9 e a partir de 1996 o CID 10 (OMS, 2007; BRASIL^a, 2015; OMS^a, 2015). A população atual, divulgada pelo censo de 2010, apresenta um total de 190.732.694 pessoas (IBGE, 2010).

Quanto a mortalidade, em 1981 a mortalidade geral no Brasil foi de 750.276 óbitos, destes 177 óbitos foram por esclerose múltipla, segundo a CID 9. Em 1996, início dos dados a partir da CID 10, a mortalidade geral foi de 908.883 óbitos, destes 230 óbitos foram por esclerose múltipla, e em 2012, a mortalidade geral foi de 1.181.166 óbitos sendo 366 óbitos por esclerose múltipla. Os dados de 2013 apontam uma mortalidade geral de 1.210.474 óbitos com 317 óbitos por esclerose múltipla (Brasilⁱ, 2015).

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A variável dependente é o coeficiente de mortalidade por esclerose múltipla analisados segundo as variáveis independentes: Local de residência; Ano do óbito; Faixa etária; Sexo; Raça/cor; Escolaridade; Estado civil.

3.5 FONTE DE DADOS

Utilizou-se o Banco de Dados do SIM, base eletrônica de indicadores de saúde, disponível no site do DATASUS do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, com tabulador TabNet, que facilita o acesso de forma online (RIPSA, 2008), para os óbitos por esclerose múltipla ocorridos nos anos de 1980 a 2013.

Esses dados são processados pelo Departamento de Informática do SUS – DATASUS, da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde sendo, portanto de domínio público, e utilizadas as principais informações disponibilizadas pelo DATASUS na Internet. Estão disponíveis na página eletrônica do DATASUS/MS: <http://www.datasus.gov.br>.

A definição da causa básica de óbito foi com base no CID (Classificação Internacional de Doenças) versão 9 para os casos de 1979 a 1995 e versão 10 para os casos de 1996 a 2013, onde foram incorporadas alterações nas causas subjacentes.

A CID é uma ferramenta de diagnóstico epidemiológico, clínico e de gestão, utilizada por enfermeiros, médicos, pesquisadores, gestores e outros, para padronizar os diagnósticos nos países membros da OMS, afim de obter informações do estado geral de saúde das populações e de países (WHO, 2015).

Em 1989 foi realizada em Genebra a Conferência Internacional para a Décima Revisão da CID que recomendou a OMS de se responsabilizar pelo processo de atualização entre as revisões, de propor um mecanismo de atualização e o colocar em prática. Os três volumes foram publicados de 1992 a 1994 e os Estados Membros da OMS o colocaram em uso a partir de 1995 (WHO, 2016).

Com isso, a classificação da Esclerose múltipla ficou assim: CID-9, categoria 340 - esclerose múltipla para os casos de 1979 a 1995 e no CID-10, categoria G-35 Esclerose Múltipla para os casos ocorridos de 1996 a 2013.

Para identificar a causa básica será adotada a 9ª e 10ª versões da Classificação internacional das Doenças (CID) (QUADRO 3) (WHO, 2007; BRASIL^a, 2015; WHO^a, 2015).

Quadro 3 – Classificação Internacional das Doenças CID versões 9 e 10

VERSÃO DA CID	CÓDIGO GRUPO	TÍTULO	CÓDIGO DA CATEGORIA	TÍTULO
CID-9	320-359	Doenças do Sistema Nervoso	340	Esclerose Múltipla
CID-10	G00-G99	Doenças do Sistema Nervoso	G-35	Esclerose Múltipla

Fonte: WHO (2007); BRASIL^a (2015); WHO^a (2015).

Com o intuito de responder ao primeiro objetivo, foi realizado a busca de dados de casos de óbitos por Esclerose Múltipla (categoria G-35) selecionados no SIM no site do DATASUS (BRASILⁱ, 2015) os óbitos ocorridos de 2000 a 2012, segundo local do residência, raça/cor, escolaridade, sexo, idade e estado civil, o que resultou no primeiro momento no perfil da população estudada. Os dados foram apresentados em forma de tabela apresentando as frequências absolutas e relativas de cada variável.

Para responder ao segundo objetivo foram selecionados todos os casos de óbitos por esclerose múltipla de 1980 a 2013. A partir de então esses casos foram divididos em grupos e feito o cálculo de mortalidade para cada grupo como mostrado a seguir:

$M = \text{óbitos no ano} / \text{população do meio do ano} \times 100.000;$

Os dados também foram expostos em tabelas com os devidos testes e p valores.

Para responder ao terceiro objetivo foi realizada uma análise espacial com geoprocessamento. Foram analisados dados do tipo taxas agregadas composto por

dados censitários, população e mortalidade agregadas em polígonos fechados (estados) (CÂMARA et al., 2002).

Foram utilizados os casos de óbitos por esclerose (G-35) múltipla extraídos do SIS/DATASUS de 2009 a 2013, foi calculada a mortalidade geral: $M: \text{óbitos } 2009 \text{ a } 2013 / \text{população de } 2010 \times 100.000$. Os dados foram analisados e geoprocessados.

Para os cálculos foram utilizadas as estimativas populacionais do IBGE de 1980 a 2010, referente a cada ano estudado disponível na página eletrônica do IBGE disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/>.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Em relação ao perfil da população de óbitos do Brasil, por se tratar de um objetivo exclusivamente observacional, a descrição da amostra foi realizada através da frequência observada e porcentagem.

Para o segundo objetivo de observar a tendência ao longo dos anos do coeficiente de mortalidade por esclerose múltipla, se requereu da análise de regressão linear simples.

O teste Z para duas proporções foi utilizado na comparação entre as porcentagens de mortalidade por esclerose múltipla entre o CID 9 e CID 10. O nível de significância utilizado foi de 5% e intervalo de confiança de 95%.

Os programas utilizados em todas as análises foram o STATA versão 12 e o Action com o sistema desenvolvido sob a plataforma R onde estes são livres.

Para responder ao terceiro objetivo utilizou-se os dados selecionados do DATASUS para os estados foram obtidos selecionando na linha Região/Unidade da Federação, na coluna Ano do óbito, no conteúdo Óbitos por Residência, por último seleções disponíveis, categoria CID-10, G35 esclerose múltipla.

O mapa digital utilizado foi proveniente do IBGE, do censo demográfico de 2010, com as temáticas microrregiões e estados para o geoprocessamento e/ou análise espacial. A taxa de mortalidade da doença foi calculada somando o número de mortes no período e dividindo pela população no ano de 2010.

O georreferenciamento dos casos foi feito a partir da informação das unidades de análise espacial residência. A escolha de utilizar as microrregiões como unidade de análise se deu pelo fato do Brasil ter 5.567 municípios, o grande número de municípios em área territoriais, dificulta a análise por este nível de agregação principalmente pela questão didática dos mapas.

Foi utilizado o modelo bayesiano empírico de suavização local e global para minimizar as variações aleatórias decorrentes do tamanho das unidades geográficas de análise. Através do índice de Moran podemos evidenciar aspectos relacionados à caracterização da ocorrência do agravo no território, oferecendo a visibilidade da variação do risco no contexto espacial. Foram utilizados o índice de Moran Local e Global para identificação das áreas de risco deste agravo segundo os Estados. O software utilizado foi o Terraview 4.2.0.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Em avaliação pelo comitê de ética da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
- número 037374/2016

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Em relação ao perfil da população de óbitos por esclerose múltipla do Brasil o sexo feminino obteve 59,8% do total da amostra e a raça branca com 67,9%.

44,6% eram casados e a quantidade mais observada de anos de estudo foi para a faixa entre 1 a 3 anos (21,2%). Já quando se observou a faixa, obteve-se a porcentagem de 19,9% para as pessoas com 50 a 59 anos seguidas das 40 a 49 (17,9%) e 60 a 69 (17,7%).

Tabela 1: Perfil da população de óbitos por esclerose múltipla no Brasil, de 2000 a 2013, segundo sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade e faixa etária.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	2,402	59,8
Masculino	1,614	40,2
Raça/Cor		
Branca	2,728	67,9
Preta	186	4,6
Amarela	27	0,7
Parda	816	20,3
Indígena	1	0,0
Ignorado	258	6,4
Estado Civil		
Solteiro	1,019	25,4
Casado	1,792	44,6
Viúvo	723	18,0
Separado judicialmente	256	6,4
Outro	28	0,7
Ignorado	198	4,9
Anos de estudo		
Nenhum	401	10,0
1 a 3 anos	853	21,2

(Continua)

Tabela 1: Perfil da população de óbitos por a esclerose múltipla e no Brasil, de 2000 a 2013, segundo sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade e faixa etária. (conclusão)

4 a 7 anos	743	18,5
8 a 11 anos	473	11,8
12 anos ou mais	347	8,6
Ignorado	1199	29,9
Faixa etária em anos		
1 a 9	3	0,1
10 a 19	36	0,9
20 a 29	138	3,4
30 a 39	318	7,9
40 a 49	719	17,9
50 a 59	801	19,9
60 a 69	711	17,7
70 a 79	640	15,9
80 ou mais	647	16,1
Ignorado	3	0,1

4.2 ANÁLISE DE TENDÊNCIA

A tendência de mortalidade por esclerose é observada na Tabela 2 a seguir. A taxa de mortalidade total padronizada¹ foi significativa, portanto há crescimento na taxa de mortalidade por esclerose múltipla ao decorrer dos anos. O mesmo está ocorrendo com os sexos.

As faixas etárias de 20 anos para cima apresentaram crescimento na taxa, mas para as faixas entre 1 a 19 anos, esta taxa se manteve estável. Percebe-se que de acordo que as faixas vão aumentando também há um aumento na taxa de mortalidade. Houve crescimento na taxa para todas as regiões, onde a menor foi para a região norte e a maior para a região centro-oeste (Tabela 2).

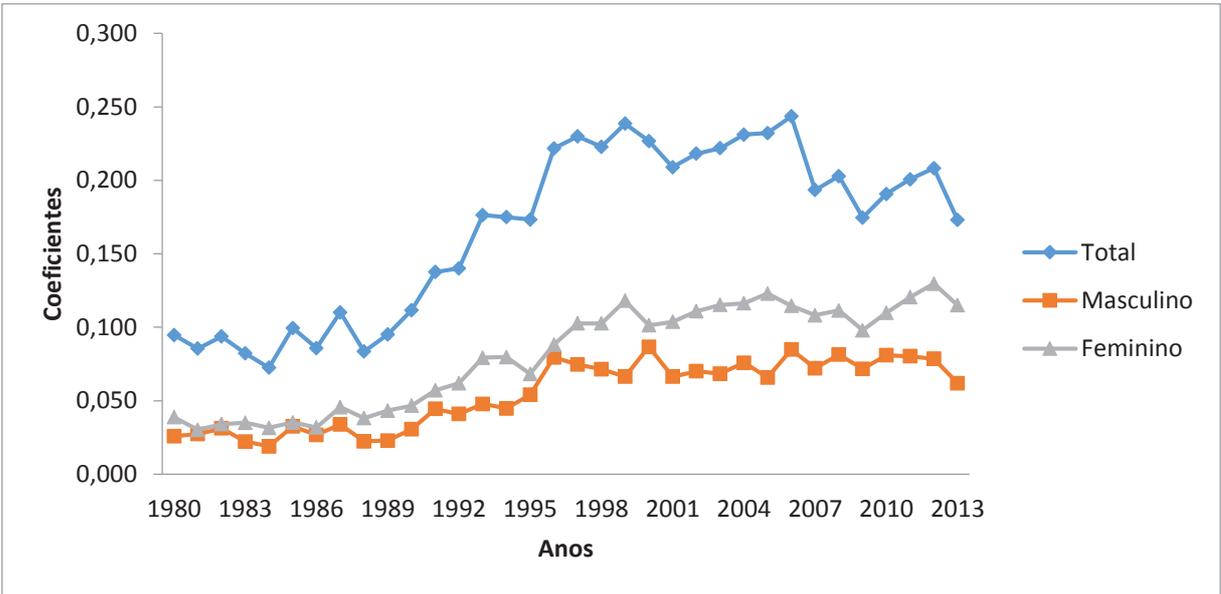
¹ Padronização com o ano base de 2010.

Tabela 2: Análise de tendências e modelo ajustado da taxa de mortalidade de esclerose múltipla no total, por sexo, faixa etária e região.

Variável	Categoria	Modelo	R ²	Valor p	Tendência
Total*	-	$y = -9,129 + 0,005X$	0,630	< 0,001	Crescimento
Sexo*	Feminino	$y = -6,420 + 0,003X$	0,872	< 0,001	Crescimento
	Masculino	$y = -3,947 + 0,005X$	0,765	< 0,001	Crescimento
Faixa etária	1 a 4 anos	$y = 0,030 + 0,000X$	0,008	0,616	Estável
	10 a 14 anos	$y = -0,004 + 0,000X$	0,000	0,962	Estável
	15 a 19 anos	$y = 0,007 + 0,000X$	0,000	0,991	Estável
	20 a 29 anos	$y = -0,972 + 0,001X$	0,129	0,021	Crescimento
	30 a 39 anos	$y = -2,961 + 0,002X$	0,311	< 0,001	Crescimento
	40 a 49 anos	$y = -11,583 + 0,006X$	0,691	< 0,001	Crescimento
	50 a 59 anos	$y = -19,663 + 0,006X$	0,716	< 0,001	Crescimento
	60 a 69 anos	$y = -28,924 + 0,015X$	0,646	< 0,001	Crescimento
	70 a 79 anos	$y = -37,472 + 0,019X$	0,413	< 0,001	Crescimento
80 anos e mais	$y = -83,620 + 0,043X$	0,164	0,010	Crescimento	
Região	Norte	$y = -4,639 + 0,002X$	0,550	< 0,001	Crescimento
	Nordeste	$y = -8,125 + 0,004X$	0,856	< 0,001	Crescimento
	Sudeste	$y = -9,396 + 0,005X$	0,762	< 0,001	Crescimento
	Sul	$y = -13,343 + 0,007X$	0,720	< 0,001	Crescimento
	Centro-Oeste	$y = -14,255 + 0,007X$	0,794	< 0,001	Crescimento

*. Padronização pelo método direto; y = taxa de óbitos por esclerose múltipla; x = anos.

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla referente ao período de 1980 a 2013 (total) e segundo o sexo (masculino e feminino), com padronização pelo método direto.



A taxa de mortalidade para a faixa etária foi dividida em dois gráficos por causa dos seus valores como é apresentado a seguir.

Gráfico 2 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as faixas de 20 a 29 anos até a faixa de 60 a 69 anos.

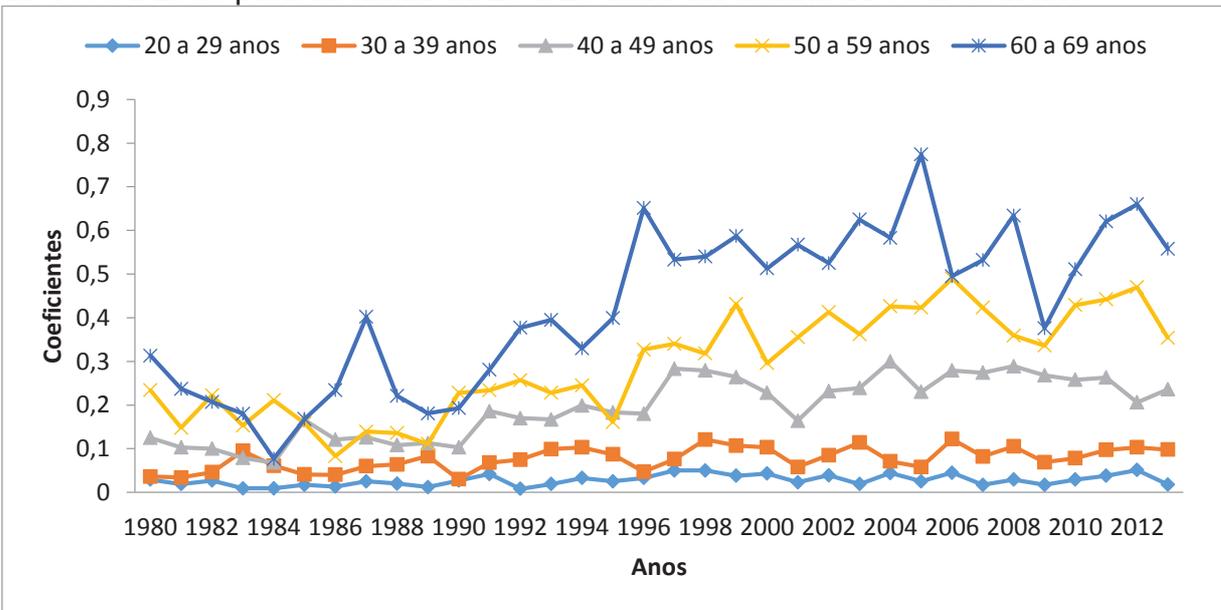


Gráfico 3 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as faixas de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais.

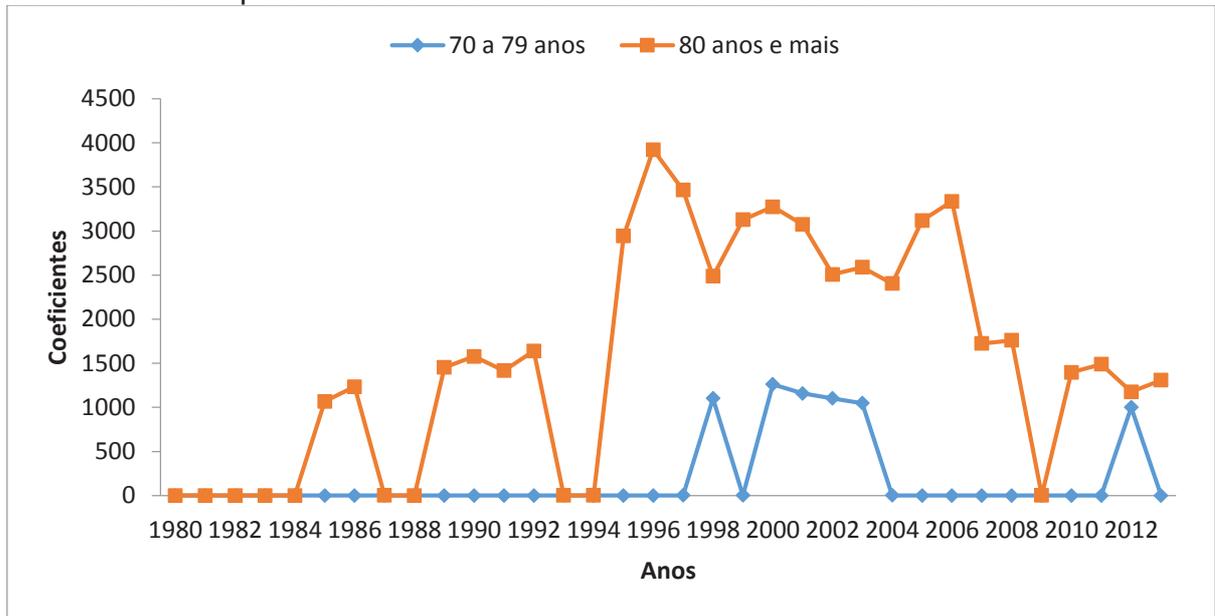
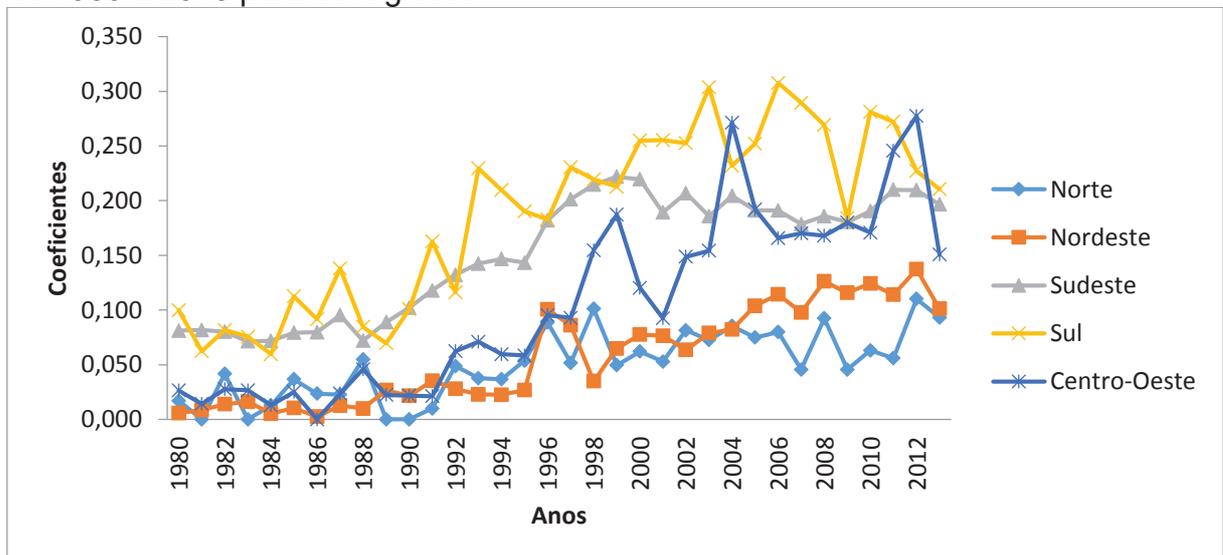


Gráfico 4 - Taxa de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil referente ao período de 1980 a 2013 para as regiões.



A Tabela 3 a seguir apresenta a comparação entre os coeficientes de mortalidade por esclerose múltipla entre CID 9 e CID 10 para as faixas etárias.

Observa-se que a mortalidade aumentou até a faixa de 40 a 49 anos e depois ocorreu um pequeno declínio para as faixas restantes nos dois CID's, mas o teste Z apenas

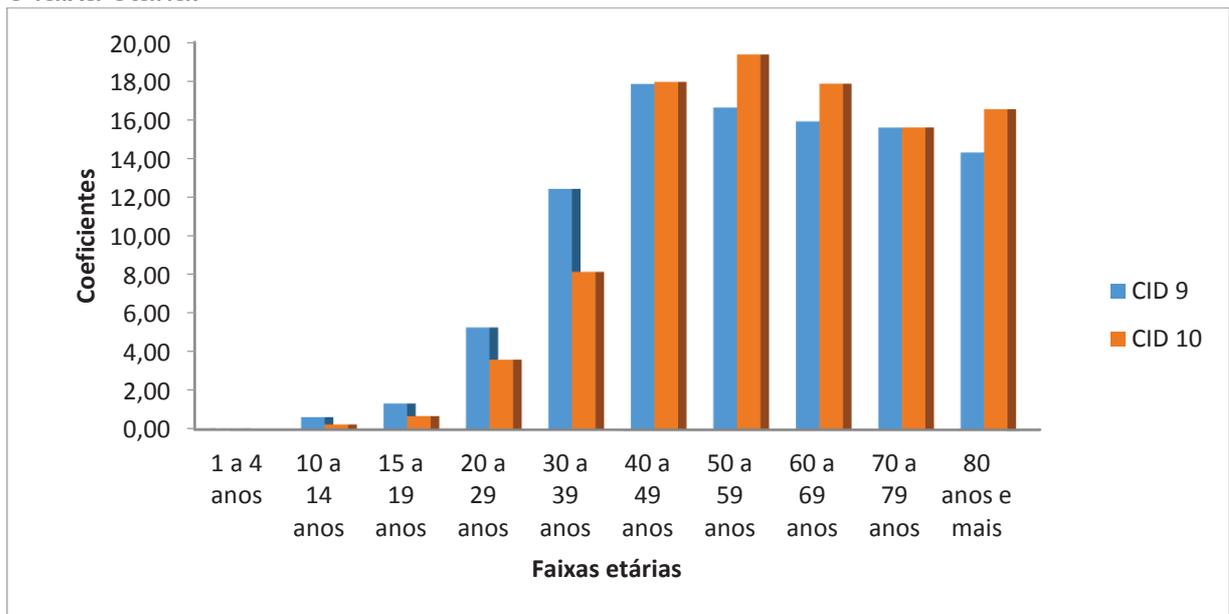
evidenciou haver diferenças estatisticamente significativas entre os CID's nas faixas de 10 a 14 ($p = 0,025$), 15 a 19 ($p = 0,013$), 20 a 29 ($p < 0,003$), 30 a 39 ($p < 0,001$), 50 a 59 ($p = 0,015$) e 80 anos ou mais ($p = 0,035$). As demais são consideradas com proporções semelhantes para o teste.

Tabela 3: Comparação entre as proporções de mortalidade do CID 9 e CID 10 entre faixas etárias.

	CID 9		CID 10		Valor p*
	N	%	n	%	
1 a 4 anos	1	0,06	1	0,02	0,355
10 a 14 anos	10	0,64	14	0,26	0,025
15 a 19 anos	21	1,35	37	0,70	0,013
20 a 29 anos	82	5,28	192	3,61	0,003
30 a 39 anos	193	12,43	433	8,15	< 0,001
40 a 49 anos	277	17,84	953	17,94	0,923
50 a 59 anos	258	16,61	1028	19,35	0,015
60 a 69 anos	247	15,90	948	17,85	0,076
70 a 79 anos	242	15,58	828	15,59	0,996
80 anos ou mais	222	14,29	878	16,53	0,035

*. Teste Z para duas proporções.

Gráfico 5 - Coeficiente de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil segundo a CID e faixa etária.

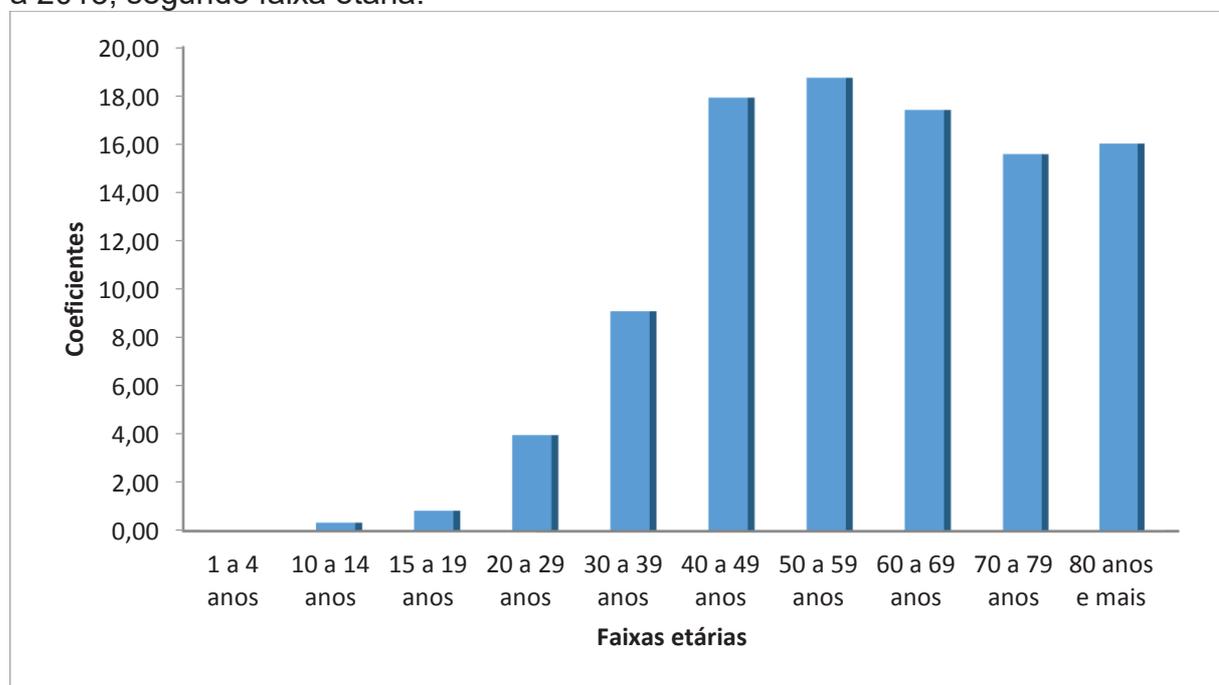


A descrição geral de (%) mortalidade por esclerose múltipla por faixa etária é apresentada a seguir. A mortalidade foi subindo até a faixa de 50 a 59 anos (18,73%) e esta foi o pico máximo observado, após esta ocorre uma estabilização destes percentuais.

Tabela 4: Descrição geral de (%) mortalidade por faixa etária.

Faixa etária	n	%
1 a 4 anos	2	0,03
10 a 14 anos	24	0,35
15 a 19 anos	58	0,84
20 a 29 anos	274	3,99
30 a 39 anos	626	9,12
40 a 49 anos	1230	17,92
50 a 59 anos	1286	18,73
60 a 69 anos	1195	17,41
70 a 79 anos	1070	15,59
80 anos e mais	1100	16,02

Gráfico 6 - Coeficiente de mortalidade geral por esclerose múltipla no Brasil, de 1980 a 2013, segundo faixa etária.



A descrição por faixas etárias apresentou as proporções de óbitos nas faixas de 1 a 4 anos, 40 a 49 anos, 60 a 69 anos e 70 a 79 anos semelhantes entre os 3 períodos ($p > 0,05$).

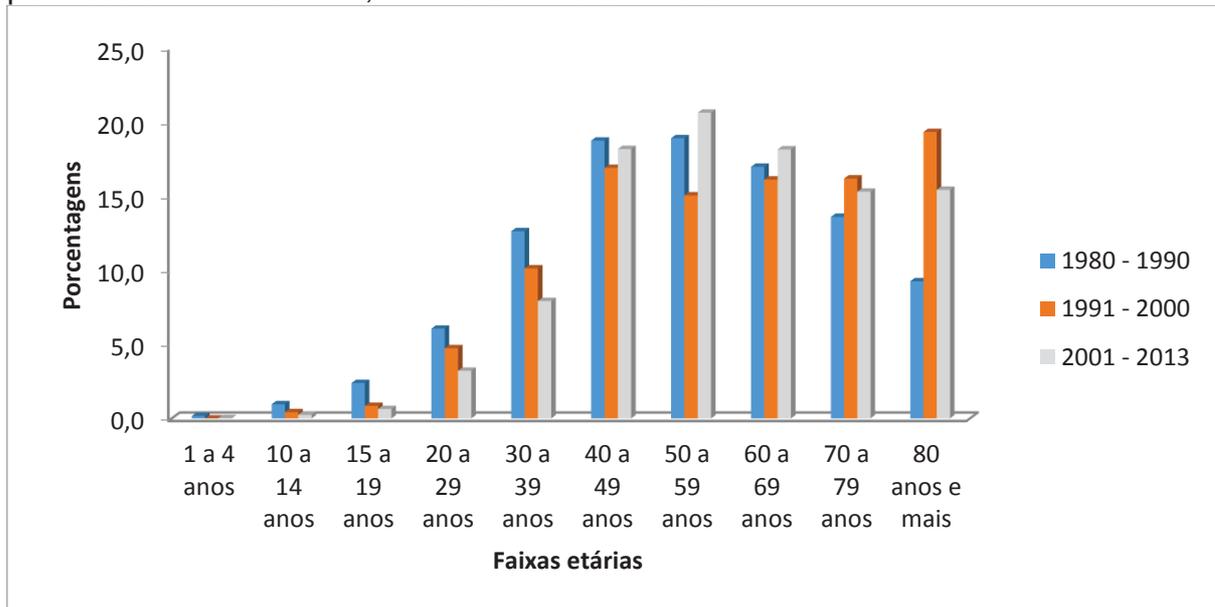
O período entre 1980 a 1990 apresentou as maiores proporções de óbitos para as faixas de 10 a 14 anos (0,96%), de 15 a 19 anos (2,41%), 20 a 29 anos (6,10%), 30 a 39 anos (12,68%), porém esta última obteve proporção semelhante ao período de 1991 a 2000 (10,18%) e também para a de 50 a 59 anos (18,94%) que obteve proporção semelhante ao período de 2001 a 2013 (20,66%). As faixas de 10 a 14 anos (0,96%) e 20 a 29 anos (6,10%) no período de 1980 a 1990 foram maiores que as do período de 2001 a 2013 (0,25% e 3,24%), mas foram consideradas semelhantes às do período de 1991 a 2000 (0,43% e 4,77%) e estas também são semelhantes às do período de 2001 a 2013 (0,25% e 3,24%), ou seja, as proporções são parecidas com os dois períodos (1980 a 1990 e 2001 a 2013). A faixa de 80 anos ou mais obteve maior proporção de óbitos para o período de 1991 a 2000 (19,36%).

Tabela 2: Comparação das proporções de óbitos entre os períodos.

	1980 – 1990		1991 - 2000		2001 - 2013	
	n	%	n	%	N	%
1 a 4 anos	1 ¹	0,16	0 ¹	0,00	1 ¹	0,02
10 a 14 anos	6¹	0,96	6 ¹²	0,43	10 ²	0,25
15 a 19 anos	15¹	2,41	12 ²	0,85	26 ²	0,64
20 a 29 anos	38¹	6,10	67 ¹²	4,77	131 ²	3,24
30 a 39 anos	79¹	12,68	143¹	10,18	323 ²	7,98
40 a 49 anos	117 ¹	18,78	238 ¹	16,94	737 ¹	18,21
50 a 59 anos	118¹	18,94	212 ²	15,09	836¹	20,66
60 a 69 anos	106 ¹	17,01	227 ¹	16,16	736 ¹	18,19
70 a 79 anos	85 ¹	13,64	228 ¹	16,23	621 ¹	15,34
80 anos e mais	58 ³	9,31	272¹	19,36	626 ²	15,47

¹²³. Números diferentes indicam diferenças entre as proporções (Teste Z para duas proporções).

Gráfico 7 - Percentagens de óbitos por esclerose múltipla, por faixas etárias nos períodos de 1980 a 1990, 1991 a 2000 e 2001 a 2013.

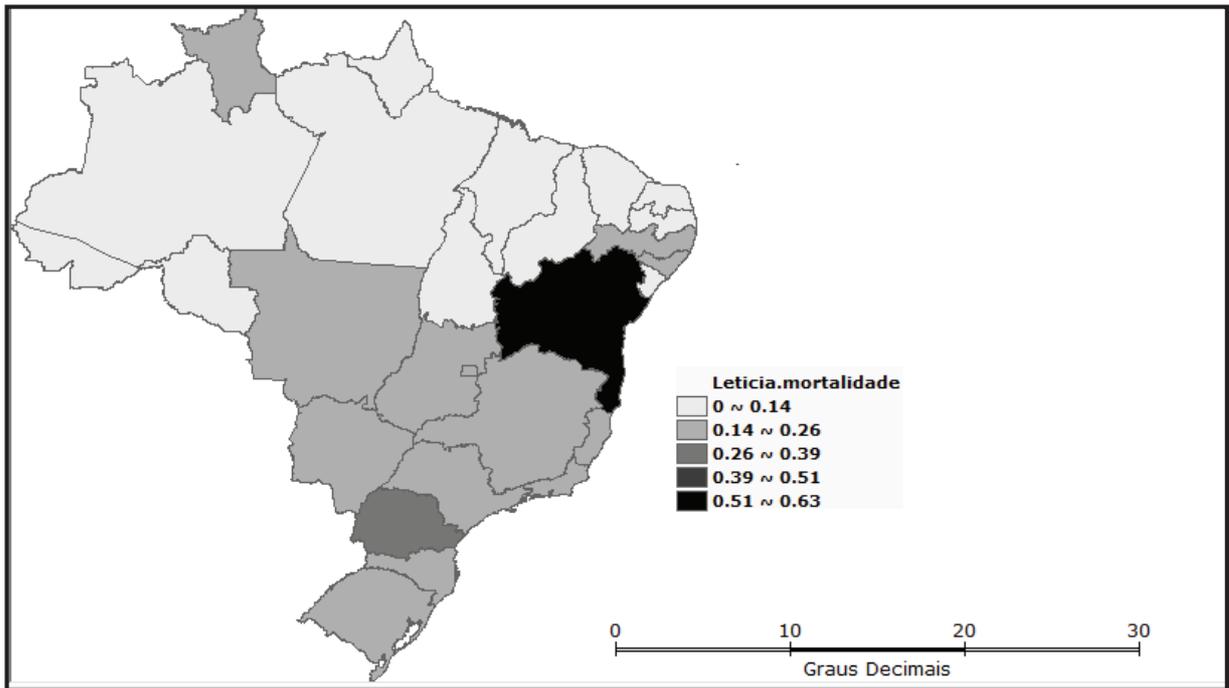


4.3 ANÁLISE ESPACIAL

Entre os anos de 2009 a 2013 ocorreram no Brasil 1654 óbitos tendo como causa básica a esclerose múltipla. A taxa bruta de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil variou de acordo com o estado de ocorrência tendo seus maiores valores nos estados da região sul e sudeste, diminuindo ao se aproximar dos estados da região nordeste e norte.

Para entender a distribuição da mortalidade por EM realizou-se o georreferenciamento.

Figura 1 – Mortalidade bruta por esclerose múltipla no Brasil, de 2009 a 2013.



O coeficiente de mortalidade bruto por esclerose múltipla nos estados apresentou 4 áreas de aglomeração espacial sendo as maiores taxas encontradas na Bahia e Mato Grosso, seguido pelos outros estados da região sul e sudeste tendo seu decréscimo ao se aproximar da região norte do Brasil, os estados que apresentaram maiores taxas de mortalidade por esclerose múltipla foram Bahia, Mato Grosso do Sul, seguido do Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais e Mato Grosso e os estados de menor mortalidade estão concentrados na região norte do Brasil (Figura 2).

Ao ser suavizado pelo método de Bayes Local observa-se que houve mudanças nesses aglomerados espaciais, os estados que apresentaram maior correlação espacial foram Bahia, Rio Grande do Sul, Paraná, e Mato Grosso do Sul. Após a suavização a dependência espacial de Roraima apresentou uma diminuição, os estados do, Paraná e Rio Grande do Sul passaram para o grupo de maior dependência espacial junto ao Mato Grosso do Sul e os estados de Maranhão, Tocantins e Alagoas apresentaram significância (Figura 2).

Ao ser suavizado pelo Bayes Global o estado de Roraima passou a ter significância (Figura 3)

Figura 2 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes local.

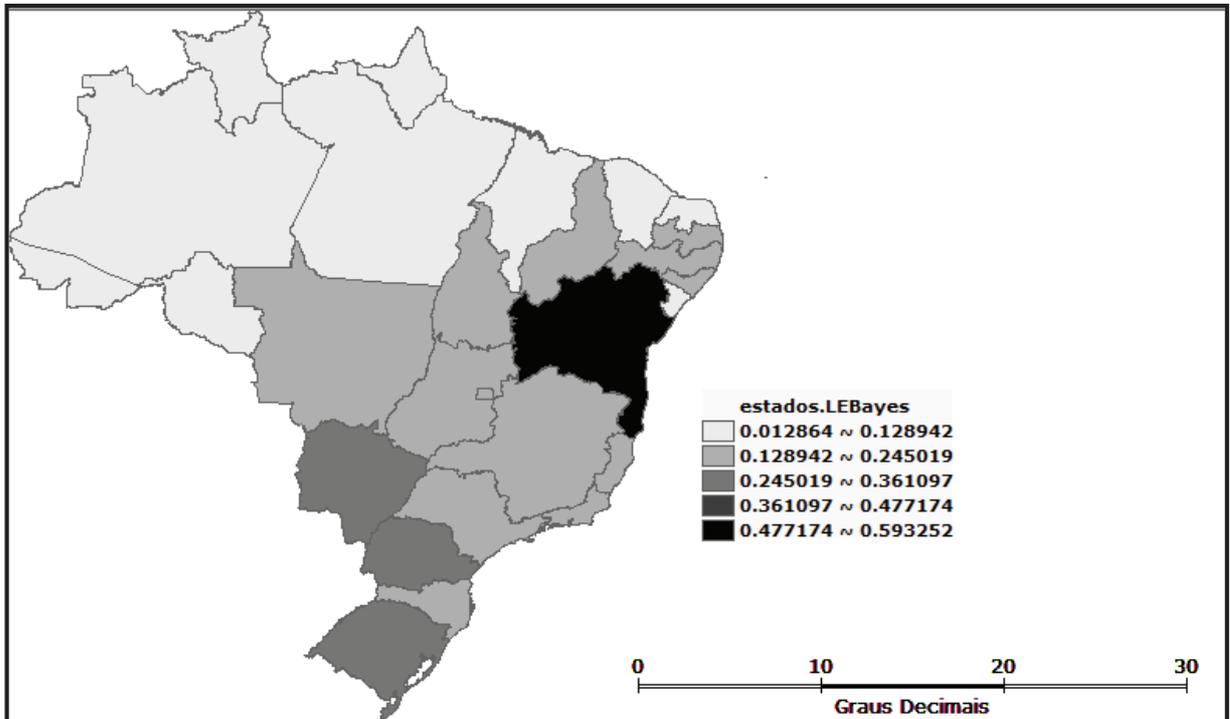
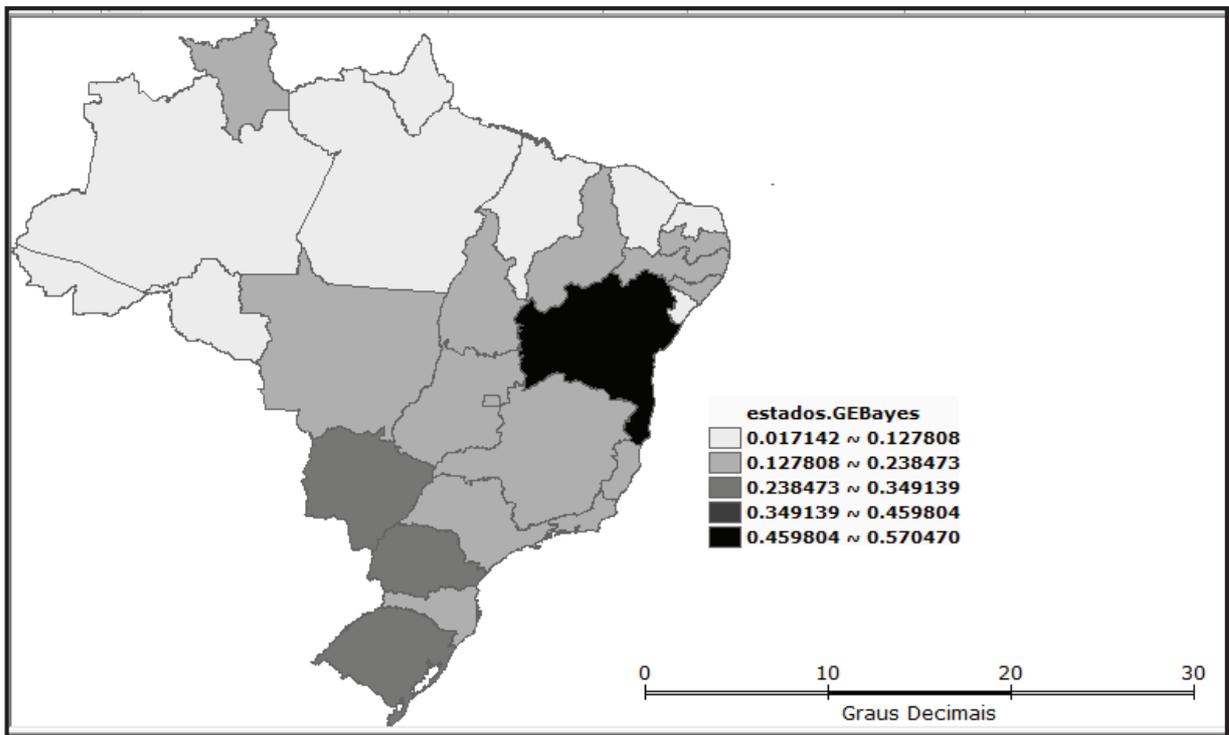


Figura 3 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes Global.



5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o perfil da população brasileira de óbitos por esclerose múltipla é caracterizado por uma maioria de pessoas do sexo feminino (59,8%), de cor branca (67,9%), casados (44,6%), com 1 a 3 anos de estudos (21,2%) e idade de óbito entre 40 e 69 anos (55,5%), com maior proporção para faixa etária de 50 a 59 anos (19,9%).

Kaufman et al. (2014) em seu estudo de mortalidade por esclerose múltipla nos Estados Unidos, utilizando banco de dados do OptumInsight Research (OIR) de 1996 a 2009, incluíram em seu estudo 30.402 portadores da doença que apresentou no determinado período uma população de óbitos de 1.579 casos com predominância do sexo feminino (66,5%), Ragonese et al. (2010), em seu estudo de 30 anos de

seguimento na Sicília com 194 pacientes com esclerose múltipla encontraram ao final do seguimento um total de 30 óbitos, a idade média de morte foi 55 anos, sem apresentar diferença significativa de mortalidade entre os sexos, entretanto, apresentando maior risco de morte com o passar dos anos e com aquisição de incapacidades provenientes da própria doença. Já Kingwell et al. (2012), em estudo realizado no Canadá, com dados de 6.017 pacientes obtidos das clínicas de esclerose múltipla British Columbia de 1980-2004 observaram 1.025 óbitos, destes 62% eram femininos e com idade acima de 40 anos (33%).

No Brasil, os únicos estudos que fazem menção da mortalidade por EM foram o de Alves-Leon et al. (2008) que realizaram um seguimento avaliando prontuários de 122 pacientes portadores de EM atendidos pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), no Rio de Janeiro, ao longo de 28 anos (1978-2006), destes 85 (70%) eram mulheres e 82 (67,2%) indivíduos de cor branca, ao final do seguimento haviam ocorrido 04 óbitos conferindo uma taxa de mortalidade de 2,1%. E o de Grzesiuk (2006) onde foram avaliadas as características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes atendido de 1998 a 2005 em um centro de referência neurológico de Cuiabá. O estudo demonstrou dados semelhantes aos outros estudos em relação a maior proporção em indivíduos de cor branca, sexo feminino, contudo, nesse período ocorreu um óbito.

Ao observar as variáveis: anos de estudos e estado civil foi encontrado valores inferiores ao de Costa et al. (2012) que realizaram um estudo transversal com 150 pacientes portadores de esclerose múltipla em Portugal, 70,7% desses pacientes eram do sexo feminino, 66% eram casados, a maioria dos pacientes tinham concluído o ensino primário (38,7%), seguido pelo ensino secundário (32%) e terciário (16,7%), 47,3% eram trabalhadores qualificados.

Em relação do Brasil, Ribeiro et al. (2011) na cidade de Uberaba, Minas Gerais, analisaram os prontuários de 35 pacientes portadores de esclerose múltipla onde encontraram uma prevalência do sexo feminino 25 (71,4%), 30 (85,7%) brancos, 7 pacientes (20%) completaram o ensino fundamental, 14 (40%) o ensino médio e 14 (40%) concluíram os estudos universitários.

Desde o final século XX estudiosos em saúde pública veem se preocupando em traçar estratégias para enfrentar a transição epidemiológica e as projeções para o século XXI do envelhecimento populacional, com isso os maiores gastos em saúde, principalmente com as doenças neurodegenerativas que veem aumentando gradativamente ao longo dos anos (CHAIMOWICZ, 1997).

Podemos mencionar o Mal de Alzheimer que teve um aumento constante e gradativo em sua mortalidade em todo o território brasileiro no período de 2000-2009, tal população era predominantemente do sexo feminino (65%) e pertencia a uma faixa etária acima de 60 anos de idade (TEIXEIRA; SOUZA JUNIOR; THEME FILHA, 2015).

Afim de obter informações de como tem se comportado a mortalidade por esclerose múltipla ao longo dos anos na população brasileira foi realizado a análise de tendência que nos revelou como se deu a trajetória dessa série histórica.

No decorrer da série histórica podemos observar que ocorreu um crescimento na mortalidade por esclerose múltipla no passar dos anos (Gráfico 1; Tabela 2) e que esse crescimento se deu com o aumento da faixa etária (Gráfico 2 e Gráfico 3; Tabela 2) e em ambos os sexos (Gráfico 1) no Brasil, o que não condiz com os achados de Willims et al. (1991) que encontrou um declínio de 25% na mortalidade por esclerose múltipla na Europa ao longo de uma série histórica de 30 anos.

Tal fato pode ser justificado por mudanças ocorridas no diagnóstico da doença, versões revisadas e atualizadas de modelos de declaração de óbito, melhoria na qualidade dos dados, transição da CID 9 para a CID 10 e políticas públicas de saúde que proporcionaram a população brasileira um maior acesso a saúde, que reflete assim esse aumento em termos de diagnóstico da doença e de registro de mortalidade e não da mortalidade em si, o que diminui as notificações por causas mal definidas e outras doenças advindas das condições proporcionadas pela EM, o que leva ao aumento das notificações de mortalidade por EM como causa básica de óbito.

Em termos de diagnóstico, nós podemos destacar que até o ano de 1990 o mesmo era feito apenas de forma clínica (CALLEGARO, 1989) a partir de então, foi introduzido o exame de ressonância magnética o que conferiu maior acurácia diagnóstica.

Outro fator que influenciou de forma substancial foi a criação de critérios para padronizar o diagnóstico o que confere maior uniformidade entre os profissionais ao diagnosticar a doença, tendo início de forma predominante clínica com Poser, sendo aprimorado pela criação, através do Painel Internacional sobre Diagnóstico em Esclerose Múltipla, das diretrizes para os critérios diagnósticos da EM em 2001 com a introdução do diagnóstico diferencial por imagem utilizando a RM, sofrendo revisões em 2005 e 2010 para facilitar e adaptar o diagnóstico as demais populações (POSER et al., 1983; MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005; POLMAN et al., 2010).

Tais critérios influenciam na qualidade e precisão diagnóstica podendo explicar a crescente na tendência de mortalidade por EM no Brasil a partir de 1983 (POSER et al. 1983), 2001 (MCDONALD et al., 2001), 2005 (POLMAN et al. 2005) e 2010 (POLMAN, et al., 2010).

Podemos observar que apesar da tendência ser crescente para ambos os sexos seu crescimento é mais enfático no sexo feminino (Gráfico 1). Uma possível hipótese seria o fato de historicamente a mulher buscar maior assistência médica e com isso, o diagnóstico da doença nesse grupo seria maior, o homem não busca como a mulher o serviço de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Ao observar a tendência por faixa etária ao longo da série histórica podemos observar que as faixas etárias de 20 anos para cima apresentaram crescimento na taxa, mas para as faixas entre 1 a 19 anos, esta taxa se manteve estável. Percebe-se que de acordo que as faixas vão aumentando também há um aumento na taxa de mortalidade (Tabela 2; Gráfico 2 e Gráfico 3), o que condiz com o perfil de todos os estudos citados e com a característica da doença por ser de longa duração que leva a taxa de mortalidade a aumentar nas faixas etárias mais elevadas.

Houve crescimento na taxa para todas as regiões, onde a menor foi para a região norte e a maior para a região centro-oeste (Tabela 2; Gráfico 4). O crescimento da mortalidade por EM nessa série histórica ocorreu em todas as regiões do território brasileiro, sendo mais acentuada na região centro-oeste e menor na região Norte, podendo refletir aspectos de crescimento socioeconômico, crescimento populacional e colonização de cada região.

Podemos também observar que ao comparar a mortalidade entre as versões da CID9 e da CID 10 (Tabela 3; Gráfico 5) observa-se que a mortalidade aumentou até a faixa de 40 a 49 anos e depois ocorreu um pequeno declínio para as faixas restantes nos dois CID's, mas o teste Z apenas evidenciou haver diferenças estatisticamente significativas entre os CID's nas faixas de 10 a 14 ($p = 0,025$), 15 a 19 ($p = 0,013$), 20 a 29 ($p < 0,003$), 30 a 39 ($p < 0,001$), 50 a 59 ($p = 0,015$) e 80 anos ou mais ($p = 0,035$). As demais são consideradas com proporções semelhantes para o teste.

Outro ponto que nós podemos destacar que ao comparar a mortalidade ao longo dos anos por faixa etária, as notificações pela versão 9 da CID se mantiveram numa curva abaixo da curva da versão 10 da CID da faixa etária de 40-49 anos até a faixa etária de 60-69 anos e volta a subir na faixa etária de 80 anos e mais (Gráfico 5).

Tal achado condiz com as evoluções ocorridas em termos de notificação pela revisão da CID com acréscimo das causas subjacentes e maior detalhamento, além de que no geral a mortalidade no Brasil está sendo mais notificada ao longo dos anos como foi discorrido no estudo e pela evolução no diagnóstico tanto nos critérios quanto no acesso.

No segundo semestre de 2010 foram enviadas as secretárias de saúde novos formulários de DO, formulários esses mais detalhados. A transição foi gradativa e até o final de 2011 eram utilizados os dois modelos de DOs atingindo 96% das unidades da Federação e a partir de 2012 100%, tais informações concordam com o crescimento da tendência entre os anos de 2010 e 2013.

Goldacre et al., (2010) com o objetivo de analisar como as taxas de morte mudaram ao longo do tempo realizaram um estudo com os dados de 2,5 milhões de declarações de Óbitos por esclerose múltipla, epilepsia e doença neuromotora dos condados de Oxfordshire, Berkshire, Buckinghamshire e Northamptonshire de 1979 a 2006 comparando as versões da CID 9 com a CID 10. Em relação a esclerose múltipla eles encontram predominância no sexo feminino, um pico na faixa etária de 64 a 75 anos com declínio com o avançar da idade e aumento em 2000 e de 2001 a 2006 o que coincide com a implantação da versão 10 da CID e no ano de 2001 com as alterações nas causas subjacentes de morte com maior notificação como causa subjacente, porém não houve aumento gradual na mortalidade.

Em termos de taxas gerais, a mortalidade foi subindo até a faixa de 50 a 59 anos (18,73%) e esta foi o pico máximo observado, após esta ocorre uma estabilização destes percentuais (Tabela 6; Gráfico 6), já Chruzander et al. (2013) ao seguirem durante 10 anos 118 portadores de esclerose múltipla em Estocolmo, na Suécia, obtiveram 32 óbitos por esclerose múltipla, destes, a média de idade no momento da morte foi 63 anos para as mulheres e 70 anos para os homens.

As faixas de 10 a 14 anos (0,96%) e 20 a 29 anos (6,10%) no período de 1980 a 1990 foram maiores que as do período de 2001 a 2013 (0,25% e 3,24%) e a faixa de 80 anos ou mais obteve maior proporção de óbitos para o período de 1991 a 2000 (19,36%) (Tabela 5; Gráfico 7), sendo tal período compreendido no mesmo período dos avanços em termos de tratamento e diagnóstico o que leva a população portadora da doença, principalmente os mais jovens a viver mais e com maior qualidade, e a menor notificação por causas indeterminadas.

Kozma et al. 2014 concluem que os portadores de esclerose múltipla com maior adesão a terapia com drogas modificadoras da doença apresentam menos recaídas e melhor qualidade de vida em relação aos não-aderentes, a adesão tem se mostrado eficaz em diminuir custos e melhorar os resultados.

Outro fato que vem corroborar com a tendência crescente na mortalidade por EM dessa série histórica de 33 anos é a política, que concilia com a história política de saúde no Brasil, que ao longo dos anos gerou políticas que promovem maior acessibilidade e distribuição dos serviços de saúde buscando respeitar princípios como de integralidade e acesso universal a saúde.

Os avanços ocorridos nas políticas de saúde brasileira apresentam-se em períodos que correspondem as datas destaques da série histórica do presente estudo fortalecendo a hipótese de um aumento de diagnóstico e notificação e não apenas do aumento da mortalidade em si.

Segundo Paim (2011), em 1988 junto com a redemocratização do país ocorreu a criação do Sistema único de saúde (SUS) estabelecendo que a saúde é direito do cidadão e dever do estado, doravante foram propostas políticas para complementar e concretizar os princípios do SUS, aumentar acesso e distribuição de serviços, a

destacar a criação do programa saúde da família em 1994, da Política Nacional de Atenção Integral a Saúde da Mulher e em 2004 a Política Nacional de atenção Integral a saúde do homem em 2008, os avanços podem ser refletidos pelo gasto per capita em saúde que passou de 473 reais em 1990, para R\$ 572 em 2000 e R\$ 771,56 em 2010.

No ano 2000, 12% despesas públicas foram na atenção primária, chegando a 14,3% em 2010, no mesmo período as despesas ambulatoriais e hospitalares passaram de 49,1% para 52% e de apoio profilático e terapêutico 1,6% para 9,7%. Em 1980 existiam no Brasil 6261 ambulatórios especializados passando para 29.374 em 2010, no mesmo período o número de unidades de diagnóstico passou de 4.050 para 16.226 e no ano 2000 existiam 212 aparelhos de RM (14,6% públicos) e em 2010, 409 aparelhos (13,4% públicos), tais avanços promovem maior acessibilidade a saúde, diagnóstico e tratamento de doenças, porém vale ressaltar que a distribuição não é de forma homogênea estando concentrada nos estados mais ricos, essa distribuição confere um desafio para o SUS (PAIM et al., 2011).

Existem poucos estudos de mortalidade por esclerose múltipla, estes abordam delineamentos e períodos de estudos diferentes dificultando assim uma discussão mais adequada Zeqiraj et al. (2014) realizaram estudo prospectivo, retrospectivo, clínico e epidemiológico de 2003-2012 na Clínica de neurologia em Prishtina, Kosovo e encontraram uma mortalidade ao longo do período que consideraram baixa (0,14/1000.0000), porém Ford et al. (2002) realizou um estudo de prevalência de base populacional na Irlanda do Norte com 712 portadores de esclerose múltipla e teve como resultado a notificação de 57 óbitos por esclerose múltipla de 1996 a 1999.

Entretanto, Simpson Jr et al. (2011), em sua coorte na Tasmânia, Austrália, com 266 casos de esclerose múltipla observou que a mortalidade diminuiu de 2,4 / 100 000 entre 1951e1959 para 1.1 / 100 000 entre 1971e1981 e manteve-se estatisticamente Inalterados depois (1,0 / 100 000 em 2001 e 2009). Eles atribuem esses achados a melhoria no diagnóstico, aumento da população do local, visto pelo padrão da ilha e melhoraria da qualidade de vida com aumento da longevidade.

Para entender melhor a distribuição da mortalidade por EM no território brasileiro foi realizada uma análise espacial, esse método é muito importante para traçar perfil de populações, delimitar territórios, visualizar se determinado desfecho segue um padrão epidemiológico e a partir de então traçar estratégias públicas cabíveis.

Com isso, pode-se observar um padrão de distribuição espacial da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil apresentado suas maiores taxas na Bahia e a partir da região sul e decrescendo ao passo que se aproxima da região norte do país, isso pode ser explicado pelo fato de que a região sul do Brasil apresente uma população, em quase sua totalidade, de ascendência europeia (SEYFERTH, 2002).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a imigração no Brasil é composta em maior número por imigrantes europeus, estes em maior proporção de italianos, distribuídos em sua maioria no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, seguido do Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro, os Alemães na Região Sul e Sudeste do Brasil e Bahia. Os portugueses em Pernambuco, Bahia, Maranhão e Minas Gerais e os espanhóis no Rio de Janeiro e São Paulo concordando com a distribuição da mortalidade por EM e a associação genética (IBGE, 2016).

Estudos mostram que a esclerose múltipla é mais comum em pessoas do norte da Europa e quando tais pessoas migram para outras áreas, em especial antes da puberdade, elas apresentam o risco de desenvolver a doença de acordo com o risco do local de migração, reforçando a teoria de influência de fatores ambientais no desenvolvimento e curso da doença em especial a vitamina D e incidência de raios solares em indivíduos geneticamente suscetíveis (GREEN; WAUBANT, 2007; DONNAN et al. 2005; DEAN; ELIAN, 1997).

Porém, a maior incidência no estado da Bahia destoa o padrão de distribuição apresentado pelo mapa, que segue um padrão do sul para o norte, mas para saber se é um achado que discorda dos estudos internacionais será preciso um estudo mais detalhado, pois por um lado tal achado pode refletir que ao contrário do referido em tais estudos o fator genético se sobrepõe ao ambiental, então, mesmo estando em uma região do nordeste, com maior incidência de luz solar, o fator genético, descendência europeia (colonização alemã), se sobrepõe ao ambiental. Entretanto,

questões de notificação e o fato de existir centros de referência de tratamento de esclerose múltipla podem ter gerado um viés.

Wade (2014) em seu estudo sobre análise espacial da prevalência global da esclerose múltipla analisou vários estudos internacionais sobre a temática e pode concluir que a prevalência é maior em maiores latitudes, tanto para o hemisfério norte quanto para o hemisfério sul e diminui à medida que se aproxima do Equador. No presente estudo nós observamos concordância com tais estudos internacionais, os locais de maiores taxas de mortalidade estão localizados em estados que apresentam maior latitude o que confere maior deficiência de vitamina D devido a menor incidência de luz solar e concentração maior de pessoas com ascendência europeia.

Kaufmam et al. (2014) também encontrou um padrão de distribuição da mortalidade por EM nos EUA com concentração nas áreas de maior latitude.

Finkelsztejn et al. (2014) encontraram a maior taxa de prevalência dos estudos brasileiros, 27.2 casos de EM por 100.00 habitantes na cidade de Santa Maria localizada no estado do Rio Grande do Sul, em São Paulo, Callegari et al. (1990) acharam uma prevalência da doença de 4.3 por 100.000 habitantes. O mesmo autor, em 1997, encontrou em São Paulo a prevalência de 15.0 casos por 100.000 habitantes, passando o local da classificação de baixa para média prevalência.

Na cidade de Botucatu, Rocha et al. (2002) encontraram a prevalência de 17.0 casos por 100.000 habitantes, em Recife, Brito et al. (2004) encontraram 1.36 caso por 100.000 habitantes, na cidade de Santos, Fragoso et al. (2010) mostraram uma prevalência de 15.5 casos por 100.000 habitantes.

Já na cidade de Uberaba, Ribeiro et al. (2011) encontraram a prevalência de 12.5 casos de EM por 100.000 habitantes; em Belo Horizonte, Lana-Peixoto et al. (2012) observaram uma prevalência de 18.1 casos por 100.000 habitantes.

Tais estudos de prevalência da doença estão em conformidade com a distribuição espacial da mortalidade por esclerose múltipla, visto que a mortalidade é maior onde há maior número de indivíduos doentes.

Em seu estudo sobre a tendência e distribuição da mortalidade por EM no Reino Unido Williams et al. (1991) conclui que a distribuição da mortalidade sugere que o ambiente é um fator mais relevante que a própria genética.

No presente estudo a incidência de morte por EM se concentrou nas regiões de maiores latitudes, o que proporciona uma menor incidência solar e menor síntese de vitamina D, estando assim de acordo com estudos que associam a deficiência de vitamina D como fator de risco para desencadear a EM e como fator de agravamento da doença (JABLONSKI; CHAPLIN, 2012; JELINEK et al., 2015).

Outros estudos também demonstram a associação entre latitude, vitamina D e esclerose múltipla, seja pelos casos leves nas baixas latitudes e maiores níveis de vitamina D ou pelos casos graves nos locais de maiores latitudes onde a incidência de luz solar é menor e a deficiência de vitamina D é maior.

Munger et al. (2006) em seu estudo caso controle nos EAU concluiu que maiores níveis de vitamina D circulante no corpo em menores latitudes diminuíam a incidência de esclerose múltipla.

Em estudo na Itália, Mandia et al. (2014) concluíram exposição frequente a luz solar e níveis adequados de vitamina D estavam associados a uma forma mais leve da doença.

O Nurses' Health Study (NHS), estudo de seguimento que acompanhou por 44 anos 121 mulheres com 379 casos de esclerose múltipla associou uma redução de 27% no risco de desenvolver esclerose múltipla em pacientes que tinham um consumo maior de 400 UI de vitamina D por dia (MUNGER et al., 2011).

Em uma coorte internacional onde foram coletados dados sobre latitude, hábitos de vida, em especial consumo de vitamina D e exposição ao sol, de 2.269 indivíduos com esclerose múltipla que residem em 57 países, na sua maioria nos EUA, Austrália e Reino Unido, 1.592 indivíduos no hemisfério norte, 874 indivíduos no hemisfério sul entre latitude 30 e 40 graus Jelinek et al. 2015 encontram uma forte associação entre o aumento da latitude e o aumento de recaídas, além de formas mais graves da doença e maior progressão da mesma, também encontraram uma associação entre a suplementação de vitamina D e uma melhor qualidade de vida dos portadores de

esclerose múltipla. Tais estudos reforçam o padrão de mortalidade por esclerose múltipla demonstrado pela análise espacial realizada com os dados brasileiros.

Em estudo realizado nos Estado Unidos com base em 4282 atestados de óbitos por esclerose, entre os anos de 1984 a 1995, para explorar os efeitos da exposição residencial e ocupacional na mortalidade por EM Freedman et al. (2000), observaram uma associação negativa entre a exposição a luz solar e a mortalidade. O risco de morte diminuiu com o aumento da radiação solar residencial no geral, e quando o país foi estratificado por região, em cada região tal valor foi significativo, com o Leste mostrando um gradiente negativo mais forte (OR = 0,28 (leste), OR = 0,63 (oeste) para os casos com maior exposição. Entre a população branca, a origem da família de um país do norte da Europa não foi associada com risco de mortalidade por esclerose múltipla, após o controle de residência, idade, sexo e nível socioeconômico (OR = 1,0), porém a maior exposição radiação solar ocupacional (entre os trabalhadores ativos) foi associado a um risco reduzido de mortalidade por esclerose múltipla.

Kurtzke, (1966) autor clássico em esclerose múltipla apoia a teoria do fator ambiental, em um de seus estudos ele apresentou que pessoas nascidas no norte dos países que migravam para o sul tinham o seu risco de desenvolver esclerose múltipla reduzido pela metade e o mesmo de forma inversa, e que se uma pessoa se mudar para região de alto risco de esclerose múltipla antes de desenvolver a doença o seu risco de desenvolver a doença também é maior reforçando a teoria da influência do ambiente (KKURTZKE, 1965).

Araújo (2012) ao falar sobre a polarização epidemiológica no Brasil, mencionou não apenas a transição epidemiológica, mas destacou a polarização das regiões brasileiras em termos de mortalidade, onde a mortalidade é maior no norte e nordeste e menor no Sul e sudestes, se comportando estes últimos como “países desenvolvidos” dentro de um país em desenvolvimento, porém para a EM essa mortalidade se comporta de forma contrária reforçando a hipótese da influência ambiental.

Tal padrão que o presente estudo apresentou sugere a mediação do fator latitude, pela região sul, seguida da região sudeste serem as de maior latitude do Brasil elas

possuem menor incidência de luz solar e conseqüentemente os indivíduos apresentam maior deficiência de vitamina D, porém o Brasil possui um número limitado de estudos sobre esclerose múltipla, em especial estudo epidemiológicos, existe uma evidência, precisamos de mais estudos comparativos, pois se for comprovado tal influência, em um país de dimensões tal extensas os órgãos competentes poderiam promover políticas públicas para promover uma melhor qualidade de vida para essa população.

Vários autores aqui citados falam da influência do ambiente quando a pessoa migra antes de desenvolver a doença ou mesmo melhor qualidade de vida após diagnóstico. Políticas de incentivo a migração para regiões norte e nordeste, que são regiões maiores e menos habitadas e que trariam melhorar qualidade de vida para essas pessoas e menos oneração aos cofres públicos, porém, só seria válido após a realização de estudos brasileiros confirmando os achados do presente estudo, e observando uma associação forte como nos outros países.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo mostram que a população de óbitos por esclerose múltipla segue o perfil internacional, maioria de cor branca, predominantemente do sexo feminino. A tendência está apresentando um crescimento que parece refletir os avanços em termos de políticas públicas de saúde no Brasil, mostrando que a população possui mais acesso ao serviço de saúde e ao diagnóstico, podendo esse aumento ser devido a diminuição de causas indeterminadas. Já a distribuição dos óbitos apresenta um padrão que concorda com a região de maior latitude do país, com isso a menor incidência de luz solar e, portanto, menor produção de vitamina D. O estudo apresenta limitações por se tratar de dados secundários, e pelo número limitado de estudo epidemiológicos para discussão e dentre os existentes a diversidades de tipo de estudos reduzindo ainda mais o número, porém é um estudo epidemiológico pioneiro na área da esclerose múltipla que abre um leque de possibilidades e que norteia novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

- 1 ALTER M.; HALPERN L.; BORNSTEIN B.; LEIBOWITZ U.; SILBERSTEIN J. **Multiple sclerosis in Israel: prevalence among immigrants as native inhabitants.** Arch Neurol, v. 7, p. 253-263. 1962.
- 2 ALVES-LEON, S. V. et al. **Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v. 66, nº 3b, p. 671-677, abr./jul. 2008.
- 3 ANDERSON KUNTZ GRZESIUK. Características clínicas e Epidemiológicas de 20 pacientes Portadores de esclerose múltipla Acompanhados em Cuiabá - Mato Grosso. Arq Neuropsiquiatr, v. 64, n. 3-a, p. 635-638, 2006
- 4 ARAÚJO, J.D. **Polarização epidemiológica no Brasil.** Epidemiol. Serv. Saúde v.21 n.4 Brasília dez. 2012.
- 5 BICHUETTI, D. B. et al. **Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsingremitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v.71, nº 5, p. 275-279, ago./dez. 2013.
- 6 _____^a. DATASUS. **CID 9.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid9le.htm>>. Acesso em: 10 de mar. 2015.
- 7 _____^b. **DATASUS.** Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em 16 mar. 2015.
- 8 _____^c. **Apresentação. SIM - Sistema de Informações de Mortalidade, 2008.** Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>> **Acesso em: 12 de março de 2015.**
- 9 _____^d. ESCALANTE, J.J.C.; RABELLO NETO, D.L. **Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Consolidação da base de dados de 2011.** Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica. Brasília, 28 de maio de 2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Consolida_Sim_2011.pdf> . Acesso em 10 de abril de 2015.
- 10 _____^e. Ministério da Saúde. Secretaria Técnica de Rede Interagencial de Informação para a Saúde – RIPSa. **Sistema de Informação Geográfica e a gestão de saúde no Município.** 2^a ed, Brasília, DF; 2008.

11 _____^f BRASÍLIA. **Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondente e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 12 mar. 2015.

12 _____^g. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS. **Banco de dados do Sistema de informação sobre mortalidade (SIM) e nascidos vivos (SISNASC), 1997 a 2003** [CD-ROM] Brasília: MS/SVS; 2005.

13 _____^h. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SAÚDE BRASIL 2011. **Uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher**. Brasília, DF. 2012

14 _____ⁱ. DATASUS/SIM. **Estatísticas vitais**. Óbitos p/ Residênc. Por Ano do Óbito. Segundo Região/Unidade da Federação. Categoria CID-10: G35 Esclerose mult. Período: 1996-2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def> . Acesso em 10 de abril de 2015.

15 _____ MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. **POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO. INTEGRAL À SAÚDE DO HOMEM**. (Princípios e Diretrizes). Brasília, novembro de 2008. Disponível em : http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_saude_home_m.pdf . Acesso em abril/2016.

15 BRITO, M.L.F; MACHADO, M.I.M; VILELA, M.L.; GUEDES, M.J.; ATAÍDE JR, L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.G. **Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do hospital da restauração de Pernambuco**. Arq Neuropsiquiatria, v. 62, n.4, p.1027-1032, 2004.

16 BRONNUM-HANSEN, H. et al. **Suicide among Danes with multiple sclerosis**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 76, n. 10, p.1457–1459, out./jan. 2005.

17 BRONNUM-HANSEN, H.; KOCH-HENRIKSEN, N.; STENAGER, E. **Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis**. Brain. v. 127, p. 844-850, out./fev. 2004.

18 CALLEGARO, D. **Contribuição do estudo clínico evolutivo da esclerose múltipla: análise de 120 pacientes**. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo 1989.

19 CALLEGARO, D. et al. **Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990**. Neuroepidemiology, v. 11, p.11-14, 1992.

- 20 CALLEGARO, D. et al. **The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997.** Acta Neurológica Scandinavica, v.104, n. 4, p. 208-213, abr/out 2001.
- 21 CÂMARA, G. et al. **Análise espacial e geoprocessamento.** Ministério da ciência e tecnologia. Instituto Nacional de pesquisas Espaciais. São José dos Campos, Brasil. 2002.
- 22 CARIAS, C.M. et al. **Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil.** Revista de Saúde Pública, São Paulo, v.45, n. 2, p. 233-40, ago/abr. 2011.
- 23 CARROLL, C.A.; FAIRMAN, K.A.; LAGE, M.J. **Updated cost-of-care estimates for commercially insured patients with multiple sclerosis: retrospective observational analysis of medical and pharmacy claims data.** BMC Health Services Research. v. 14, n. 286, p.1-9, jun./jul. 2014.
- 24 CHAIMOWICZ, F. **A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas.** Rev. Saúde Pública, v. 31, n. 2, p. 184-200, abr/1997.
- 25 CHRUZANDER, C. et al. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in disability and the value of different factors in predicting disability and mortality. Journal of the Neurological Sciences, v. 15 n. 332, p.121-127, jul./set. 2013
- 26 COMPSTON, A. e COLES, A. **Multiple sclerosis.** The Lancet. v. 372, p. 1502-1517. Out/2008.
- 27 COSTA, D. C.; SÁ, M. J.; CALHEIROS, J. M. **The effect of social support on the quality of life of patients with multiple sclerosis.** Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v.70, n. 2, p. 108-113, set./out. 2012.
- 28 CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A.M. **O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.16, n. 3, p. 595-617, jul./set. 2000.
- 29 FARLOW, M.R. e BONNIN, J.M. **Clinical and neuropathological features of multiple sclerosis.** Neuroimaging Cilm North Am, v.3, p. 213-228, 1993.
- 30 FERREIRA, M. L. B. et al. **Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco.** Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 62, n. 4, p.1027-1032, jun./jul. 2004.
- 31 FINKELSZTEJN, A. et al. **The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil.** Arquivos de Neuropsiquiatria, v.72, n. 2, p.104-106, set./fev. 2014.
- 32 FORD, H.L., et al. **A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds.** J Neurol, v. 249, p. 260–265, mar/jul 2002.

- 33 FRAGOSO, Y. D.; PERES, M. **Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP.** Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 10, n. 7 p. 479-482, fev./jul. 2007.
- 34 FRAGOSO, Y. D. et al. **The effect of multiple sclerosis on the professional life of a group of Brazilian patients.** Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 68, n. 6, p. 914-917, mar./jun. 2010.
- 35 FRAGOSO Y.D. **Modifiable environmental factors in multiple sclerosis.** Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 72, n.11, p. 889-94, jun./set. 2014.
- 36 FREEDMAN,D.M.; DOSEMECI, M.; ALAVANJA, M.C.R. **Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation:a case-control study based on death certificates.** Occup Environ Med, v. 57, p. 418-421, jan.2000.
- 37 FRIAS, P. G. et al. **Avaliação da adequação das informações de mortalidade e nascidos vivos no Estado de Pernambuco, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 671-681, mar./abr. 2010.
- 38 FRIAS, P. G.; SZWARCOWALD, C. L.; LIRA, P. I. C. **Avaliação dos sistemas de informações sobre nascidos vivos e óbitos no Brasil na década de 2000.** Caderno de Saúde Pública, v. 30, n.10, p. 2068-2080, mar./out. 2014.
- 39 GOLDACRE, M.J. et al. **Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979–2006.** J Neurol, v. 257, p. 706–715, agost/dez 2010.
- 40 GOODIN, D. S. et al. **Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial.** Neurology. v. 24, n. 78, p.1315-1322, abr. 2012.
- 41 IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Área territorial brasileira, 2013.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/cartografia/default_territ_area.shtm> Acesso em: 09 de fevereiro de 2015.
- 42 **Censo demográfico 2010.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>> Acesso em: 09 de fevereiro de 2015.
- 43 **Divisão regional.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/geografia/default_div_int.shtm?c=1> Acesso em: 09 de março de 2015.
- 44 **Estatísticas, 2000.** Disponível em: <http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Revisao_2000_Projecoes_1980_2050/>. Acesso em: 09 de março de 2015.

- 45 _____ **Estatísticas.** Projeções da população. Disponível em : http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao da Populacao/Revisao 2008 Projecoos 1980 2050/. Acesso em: 14 de janeiro de 2015.
- 46 _____ 78 IBGE. Brasil 500 anos.TERRITÓRIO E POVIMENTO. <http://brasil500anos.ibge.gov.br/territorio-brasileiro-e-povoamento.html> . Acesso em 31 de janeiro de 2016.
- 47 JABLONSKI, N. G. e CHAPLIN, G. **Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility.** Phil. Trans. R. Soc. v. 367, p. 785–792, 2012.
- 48 JICK, S. S. et al. **Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care.** Journal of Neurology, v. 261, n. 8, p.1508–1517, mai./ago. 2014.
- 49 JORGE, M.H.P.M.; LAURENTI, R.; GOTLIEB, S.L.D. **Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras:** a experiência de implantação do SIM e do SINASC. Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 643-654, mai./jun. 2007.
- 50 JELINEK et al. **Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis.** BMC Neurology 2015, 15: 1-6.
- 51 KAUFMAN, D. W. et al. **Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S.** Elsevier. Multiple Sclerosis and Related Disorders, v. 3, p. 364–371, out/dez 2014.
- 52 KOZMA, C.M.; PHILLIPS, A.L.; MELETICHE, D.M. **Use of an Early Disease-Modifying Drug Adherence Measure to Predict Future Adherence in Patients with Multiple Sclerosis.** Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, v. 20, n. 8, p. 800-0720, ago. 2014.
- 53 KUTZELNIGG et al. **Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis.** Brain Pathology, n. 17, p. 38-44.
- 54 KINGWELL, E. et al. **Relative mortality and survival in multiple sclerosis:findings from British Columbia, Canada.** J Neurol Neurosurg Psychiatry , v. 83, p. 61-66, jul/ago 2012.
- 55 KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; DAGLER, B.; AUTH, T.L.; DEFZGER, M.D. **Studies on the natural history of multiple sclerosis: clinical and laboratorial findings at first diagnoses.** Acta Neurol Scand, v. 48, p. 16-46, 1972.
- 56 KURTZKE, J.F. **Medical facilities and the prevalence of multiple sclerosis.** Acta Neurol Scand, v. 41, p. 561–79, 1965.
- 57 KURTZKE, J.F. **Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim’s Progress.** Brain A Journal Of Neurology, v. 136; p. 2904–2917 mai/jun 2013.

- 58 LANA-PEIXOTO, M. A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 2, p.102-107, set./fev. 2013.
- 59 LASSMANN et al. **The immunopathology of multiple sclerosis: An overview.** Brain Pathology, n. 17, p. 210-218, 2007.
- 60 LATORRE, M.R.D.O.; CARDOSO, M.R.A. **Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos.** Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 4, n° 3, p. 145-152, nov. 2001.
- 61 LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D. **A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis.** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 9, n°4, p. 909-920, out./nov. 2004.
- 62 LAURENTI, R.; MELLO, JORGE MHP; GOTILIEB, SLD. **O Sistema de informação sobre Mortalidade passado, presente, futuro.** São Paulo. CBCD. No Prelo 2006.
- 63 MCDONALD et al. **Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis.** Annals of Neurology, v. 50, n° 1, p. 121-127, nov/jul 2001.
- 64 MACHADO, S. et al. **Recomendações Esclerose Múltipla.** Editora Omnifarma, São Paulo, p. 13-20, 2012.
- 65 MANOUCHEHRINIA, A. et al. [Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study.](#) Brain, v.136, n° 7, p. 2298-2304, jun./jul. 2013.
- 66 [MANOUCHEHRINIA](#), A. et al. **Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry , v. 85, n°10, p. 1091–1095, fev./out. 2014.
- 67 [MARRIE](#), R. A. et al. **Intensive care unit admission in multiple sclerosis: Increased incidence and increased mortality.** Neurology, v. 10, n° 82, p. 2112–2119, mai./jun. 2014.
- 68 MUNGER, K. et al. **Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study.** Mult Scler, ed.19, v. 10, p. 1323-1329, 2013.
- 69 MUNGER, K.L. et al. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.** JAMA, ed. 296, v.23, p. 2832-2838, 2006.
- 70 MANDIA D. et al. **Environmental Factors and Multiple Sclerosis Severity: A Descriptive Study.** Int. J. Environ. Res. Public Health, v. 11, p. 6417-6432, abr/jun 2014.
- 71 MUNGER, K.L. et al. **Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis.** J Neurol; ed. 258, v.3, p. 479–485, mar 2011.

72 NICHOLAS, R.; RASHID, W. Clinical Evidence Handbook. A Publication of BMJ Publishing Group. **Multiple Sclerosis**. American Family Physician, v. 87, nº 10, p. 712-714, jul./dez. 2013.

73 NILSAGA, Y. E. et al. **Balance Exercise Program Reduced Falls in People With Multiple Sclerosis: A Single-Group, Pretest-Posttest Trial**. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, v. 95, n. 12 p. 2428-34, jul./dez. 2014.

74 NOSEWORTHY et al. **Multiple sclerosis**. Neur. Engl. J. Med, n. 343, p. 938-952, set/2000.

75 OLIVEIRA, P. P. V. et al. **Confiabilidade da causa básica de óbito por câncer entre sistema de informações sobre mortalidade do Brasil e registro de câncer de base populacional de Goiânia, Goiás, Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 30, nº2, p. 296-304, jan./fev. 2014.

76 PAIM, J. et al. SÉRIES. **Saúde no Brasil 1. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios**. ed. 6736, v. 11, p. 60054-60058, mai/2011.

77 PASQUINI, M. C. et al. **Transplantation for autoimmune diseases in North and South America: A report of the center for international blood and marrow transplant research**. Biol. Blood Marrow Transplant. Author manuscript, v. 18, nº10, p. 1471–1478, out./jan. 2014.

78 [PIKE, J.](#) et al. **Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis**. BMC Neurology, v. 12, nº 94, p. 1-8, ago./set. 2012.

79 POLMAN et al. **Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”**. Ann Neurol, v. 58, p. 840–846, jun/set 2005.

80 _____. **Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria**. Ann Neurol, v. 69, p. 292–302, nov/dez 2011.

81 PUTNAM, M. **Bridging network divides Building capacity to support aging with disability populations through research**. NIH. Disability Health Journal. v. 7, nº 10, p. 51 – 59, out./jan. 2014.

82 RAGONESE, P. et al. **Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily**. Eur. J. Neurol. V. 17, p: 391-397, mar 2010.

83 RIBEIRO, S. B. F. et al. **Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil**. Arquivo de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 69, n. 2, p.184-187, set./out. 2011.

84 ROCHA, F. C.; HERRERA, L.C.; MORALES, R.R. **Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: A population study**. Multiple Sclerosis, v. 8, p.41-42, ago./dez. 2002.

85 SANTOS, E.C.; YOKOTA, M.; DIAS, N.F.R. **Esclerose múltipla**. Estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde

de Minas Gerais. Arquivo de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 65, n. 3-B, p.885-888, mai./jun. 2007.

86 SCALFARI, A. et al. **Mortality in patients with multiple Sclerosis.** Neurology, v. 81, nº 2, p.184–192, mai./jul.2013.

87 SIMPSON JR, S. et al. **Trends in the epidemiology of multiple sclerosis in Greater Hobart, Tasmania: 1951 to 2009.** J Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 82, p. 180-188, abr/nov 2011.

88 TAVEIRA, F. M.; TEIXEIRA, A. L.; DOMINGUES, R. B. **Early respiratory evaluation should be carried out systematically in patients with multiple sclerosis.** Arquivo de Neuropsiquiatria, São Paulo, v.71, nº 3, p.142-145; set./out. 2013.

89 TEIXEIRA, J. B.; SOUZA JUNIOR, P.R.B; HIGA, J.; THEME FILHA, M.M. **Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.31, n. 4, p.1-12, abr/ 2015.

90 TURNER et. al. **Smoking and Physical Activity: Examining Health Behaviors and 15-Year Mortality Among Individuals With Multiple Sclerosis.** Archives of Physical Medicine and Rehabilitatio, v. 96, p 402-409, 2015.

91 WHO a – World Health Organization. **CID 10.** Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>> . Acesso em 10 de março de 2015.

92_____ **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, Version of 2007.** Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2015.

93_____ **Classificações. Classificação Internacional de Doenças (CID), 2015.** Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> . Acesso em 26 de fevereiro de 2015.

94_____ **Classificações. Processo de atualização.** Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/updates/en/> . Acesso em 26 de fevereiro de 2015.

95 WILLIAMS, E.S.; JONES, D.R.; MCKERAN, R.O. **Mortality rates from multiple sclerosis: geographical and temporal variations revisited.** Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, v. 54, n.2, p. 104-109, fev./jul.1991.

96 WU, C. et al. **Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1.** Nature, ed. 496, v. 7446, p. 513-517, 2013.

97 ZEQRARAJ, K. et al. **Epidemiological Characteristics and Functional Disability of Multiple Sclerosis Patients in Kosovo.** Medical Archives, v.68, nº 3, p. 178–181, mai./jun. 2014.

APENDICE A – ARTIGO

ANÁLISE ESPACIAL DA MORTALIDADE POR ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL

ANALYSIS SPATIAL MORTALITY IN MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZIL

RESUMO: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória neurológica, crônica, do sistema nervoso central. É desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, a qual acomete principalmente adultos jovens, na faixa etária dos 20 aos 40 anos. **Objetivo:** Realizar uma análise espacial dos casos de óbitos por esclerose múltipla notificados no Brasil segundo o local de residência, no período de 2009 a 2013. **Metodologia:** estudo ecológico misto de dados secundários de saúde. Foram estudados todos os óbitos por esclerose múltipla no Brasil notificados no SIS/DATASUS, CID10 categoria G-35 para os anos de 1996 a 2013, utilizados o índice de Moran Local e Global para identificação das áreas de risco deste agravo segundo os Estados. O software utilizado foi o Terraview 4.2.0. **Resultados:** A análise espacial mostrou um padrão de distribuição espacial se concentrando na região sul e sudeste do Brasil. **Considerações finais:** seu padrão espacial sugere, assim como em outros estudos, a mediação de um importante fator ambiental que é a incidência de luz solar, porém no Brasil temos poucos estudos.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Mortalidade; análise Espacial.

ABSTRACT: Multiple sclerosis is a neurological inflammatory disease, chronic of central nervous system. It is triggered by environmental factors in genetically susceptible individuals, which affects mostly young adults, aged 20 to 40 years. **Objectives:** Perform a spatial analysis of cases of multiple sclerosis deaths reported in Brazil by place of residence, from 2009 to 2013. **Methodology:** mixed ecological study of secondary health data. They studied all deaths caused by multiple sclerosis in Brazil notified in the SIS / DATASUS ICD10 category G-35 for the years 1996-2013. Were used the Moran index Local and Global for identification of risk areas of this grievance according to the States. The software used was Terraview 4.2.0. **Results:** The spatial analysis showed a pattern of spatial distribution focusing in the area south and southeast of Brazil. **Final considerations:** their spatial pattern suggests, as in other studies, the mediation of an important environment factor, that is the incidence of sunlight, but in Brazil, there are few studies on the subject.

Keywords: Multiple sclerosis; Mortality; Spatial Analysis.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é uma doença neurológica inflamatória, desmielinizante e crônica do sistema nervoso central^{1;2;3}. Ela acomete principalmente adultos jovens, em geral, na faixa etária dos 20 aos 40 anos, fase de maior produtividade dos indivíduos^{2;4;5}. A prevalência e incidência da esclerose múltipla variam muito, principalmente em relação a localização geográfica e a raça. Ela é mais prevalente em regiões frias, quanto mais distante da linha do equador, e maior entre a população de cor branca^{2;3}.

A cidade de Santa Maria, localizada na região Sul do Brasil, possui a maior taxa de prevalência entre os estudos brasileiros, o que pode ser explicado pelo maior número de pessoas com ascendência europeia residentes nessa região, e maior latitude em relação as outras cidades estudadas, o que confere menos exposição a luz solar e maior deficiência de vitamina D.⁶

Em São Paulo, a prevalência da doença em 1990 era de 4.3 por 100.000 habitantes⁷. Os mesmos autores, em 1997, encontram em São Paulo uma prevalência de 15.0 casos por 100.000 habitantes, passando o local da classificação de baixa para média prevalência⁸.

Na cidade de Botucatu, em 2002 encontraram a prevalência de 17.0 casos por 100.000 habitantes⁹, já em Recife, região nordeste, em 2004 haviam 1.36 caso por 100.000 habitantes¹⁰, e na cidade de Santos, região sudeste, em 2010 mostraram uma prevalência de 15.5 casos por 100.000 habitantes¹¹.

Já na cidade de Uberaba, encontraram a prevalência de 12.5 casos de EM por 100.000 habitantes¹²; em Belo Horizonte uma prevalência de 18.1 casos por 100.000 habitantes¹².

Os portadores de esclerose múltipla têm um risco de morte por todas as causas relativamente maior que o restante da população. Em mais da metade das declarações de óbito a esclerose múltipla é relatada como causa básica de morte, em 82% ela também é relatada como causa

subjacente, e as causas por doenças cardiovasculares, infecção respiratória, suicídio e acidentes são significativamente maiores do que na população geral. Em relação a sobrevida, os portadores de esclerose múltipla apresentam de 7-14 anos a menos de vida em relação a população geral¹⁴.

Por ser uma doença incapacitante, degenerativa e que atinge adultos jovens, ela vem trazendo um prejuízo social, psicológico e econômico para o doente e a família, oneração do sistema único de saúde devido aos tratamentos caros e da previdência social pelas aposentadorias precoces por invalidez e dispensação de auxílios.

Ao utilizar os estudos ecológicos que trazem uma análise espacial, torna-se possível associar variáveis socioeconômicas e ambientais a fatores de risco, úteis para compreender a dinâmica dos eventos e colaborar para vigilância epidemiológica^{15;16}, o que o torna útil na geração de hipóteses e possíveis associações entre fatores de risco e a mortalidade por esclerose múltipla, ajudando os gestores a planejarem ações com políticas centradas nas áreas de maior incidência, de maior risco de mortalidade por esclerose múltipla.

O presente estudo tem por objetivo realizar uma análise espacial dos casos de óbitos por esclerose múltipla notificados no Brasil segundo o local de residência, no período de 2000 a 2013.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico, retrospectivo de dados secundários do DATASUS que utilizou como unidade de análise o Brasil por estados e microrregiões.

Os dados utilizados foram todos os casos de óbito por esclerose múltipla (código G35 da Classificação Internacional das Doenças, 10ª Revisão – CID-10), segundo local de residência, por estados e microrregiões do Brasil no período de 2009 a 2013.

Os dados selecionados do DATASUS para os estados foram obtidos selecionando na linha Região/Unidade da Federação, na coluna Ano do óbito, no conteúdo Óbitos p/ Residência, por último seleções disponíveis, categoria CID-10, G35 esclerose múltipla. O mapa digital utilizado foi proveniente do IBGE, do censo demográfico de 2010, com as temáticas microrregiões e estados para o geoprocessamento e/ou análise espacial. A taxa de mortalidade da doença foi calculada somando o número de mortes no período e dividindo pela população no ano de 2010.

O georreferenciamento dos casos foi feito a partir da informação das unidades de análise espacial residência. Foi utilizado o modelo bayesiano empírico de suavização local e global para minimizar as variações aleatórias decorrentes do tamanho das unidades geográficas de análise.

Através do índice de Moran podemos evidenciar aspectos relacionados à caracterização da ocorrência do agravo no território, oferecendo a visibilidade da variação do risco no contexto espacial. Foram utilizados o índice de Moran Local e Global para identificação das áreas de risco deste agravo segundo os Estados. O software utilizado será o Terraview 4.2.0.

Considerações éticas: Não há necessidade de aprovação do CEP em função dos dados serem públicos.

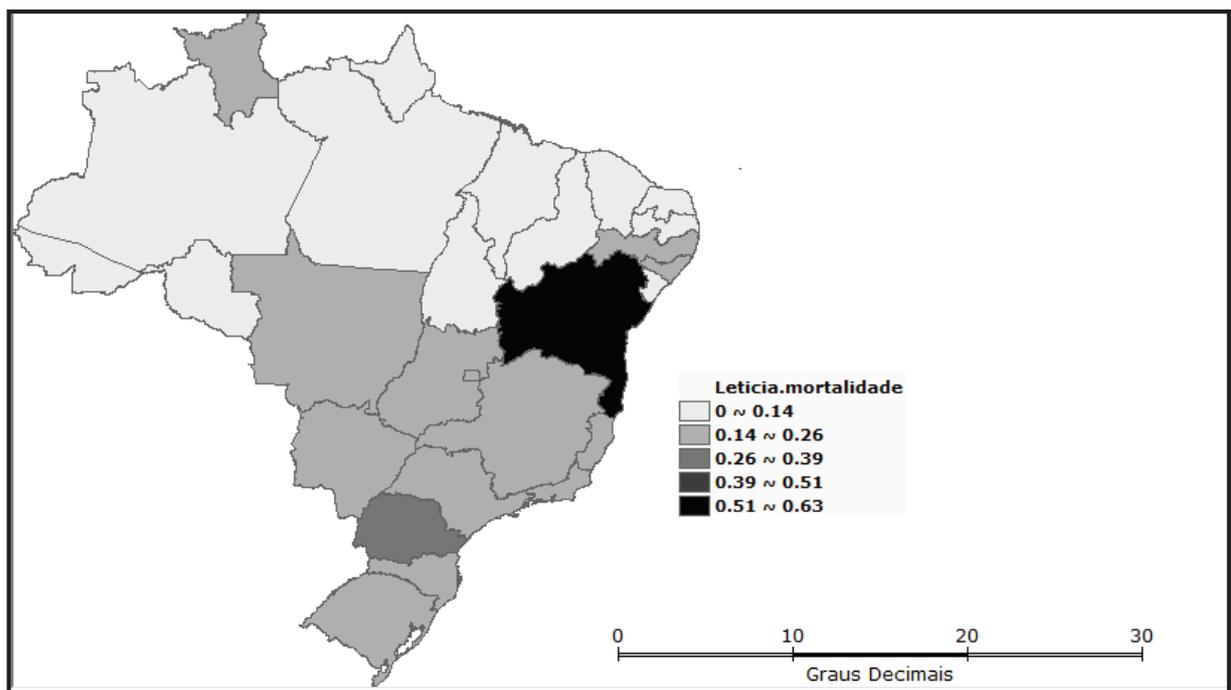
RESULTADOS:

Entre os anos de 2009 a 2013 ocorreram no Brasil 1654 óbitos tendo como causa básica a esclerose múltipla. A taxa bruta de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil variou de acordo com o estado de ocorrência tendo seus maiores valores nos estados da região sul e sudeste, diminuindo ao se aproximar dos estados da região nordeste e norte.

Entre os anos de 2009 a 2013 ocorreram no Brasil 1654 óbitos tendo como causa básica a esclerose múltipla. A taxa bruta de mortalidade por esclerose múltipla no Brasil variou de acordo com o estado de ocorrência tendo seus maiores valores nos estados da região sul e sudeste, diminuindo ao se aproximar dos estados da região nordeste e norte.

Para entender a distribuição da mortalidade por EM realizou-se o georreferenciamento.

Figura 1 – Mortalidade bruta por esclerose múltipla no Brasil, de 2009 a 2013.



O coeficiente de mortalidade bruto por esclerose múltipla nos estados apresentou 4 áreas de aglomeração espacial sendo as maiores taxas encontradas na Bahia e Mato Grosso, seguido pelos outros estados da região sul e sudeste tendo seu decréscimo ao se aproximar da região norte do Brasil, os estados que apresentaram maiores taxas de mortalidade por esclerose múltipla foram Bahia, Mato Grosso do Sul, seguido do Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais e Mato Grosso e os estados de menor mortalidade estão concentrados na região norte do Brasil (Figura 2).

Ao ser suavizado pelo método de Bayes Local observa-se que houve mudanças nesses aglomerados espaciais, os estados que apresentaram maior correlação espacial foram Bahia, Rio Grande do Sul, Paraná, e Mato Grosso do Sul. Após a suavização a dependência espacial de Roraima apresentou uma diminuição, os estados do, Paraná e Rio Grande do Sul passaram para o grupo de maior dependência espacial junto ao Mato Grosso do Sul e os estados de Maranhão, Tocantins e Alagoas apresentaram significância (Figura 2).

Ao ser suavizado pelo Bayes Global o estado de Roraima passou a ter significância (Figura 3)

Figura 2 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes local.

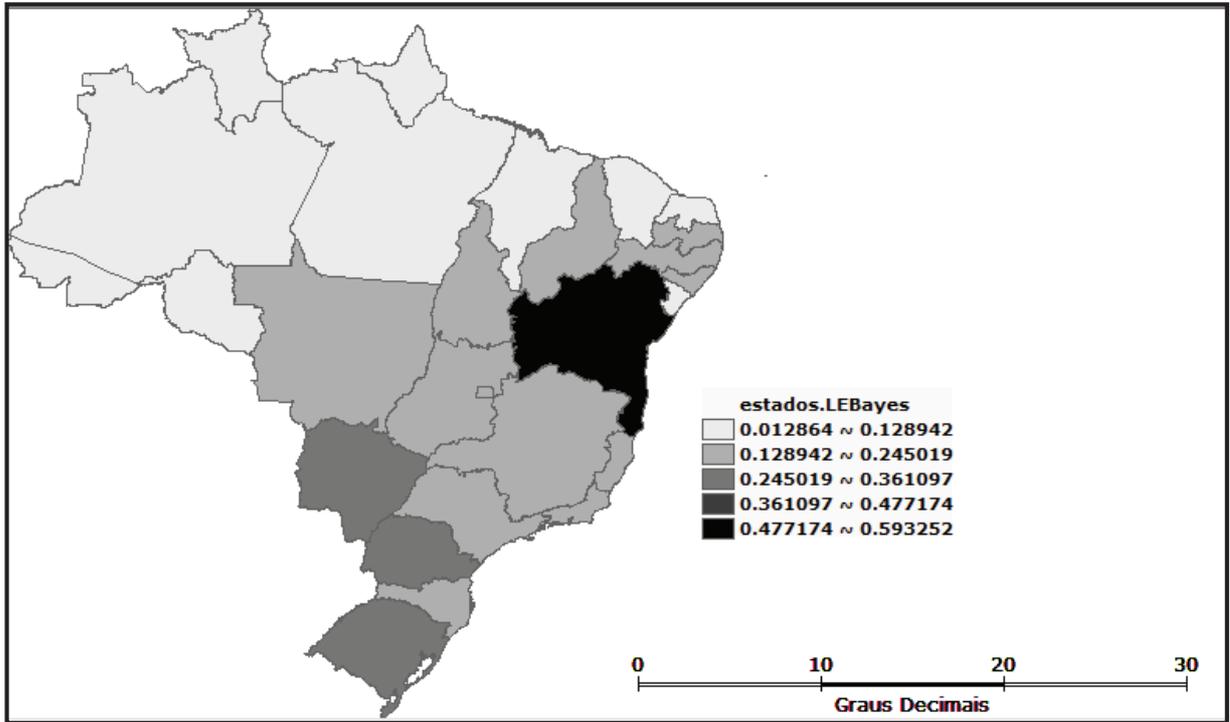
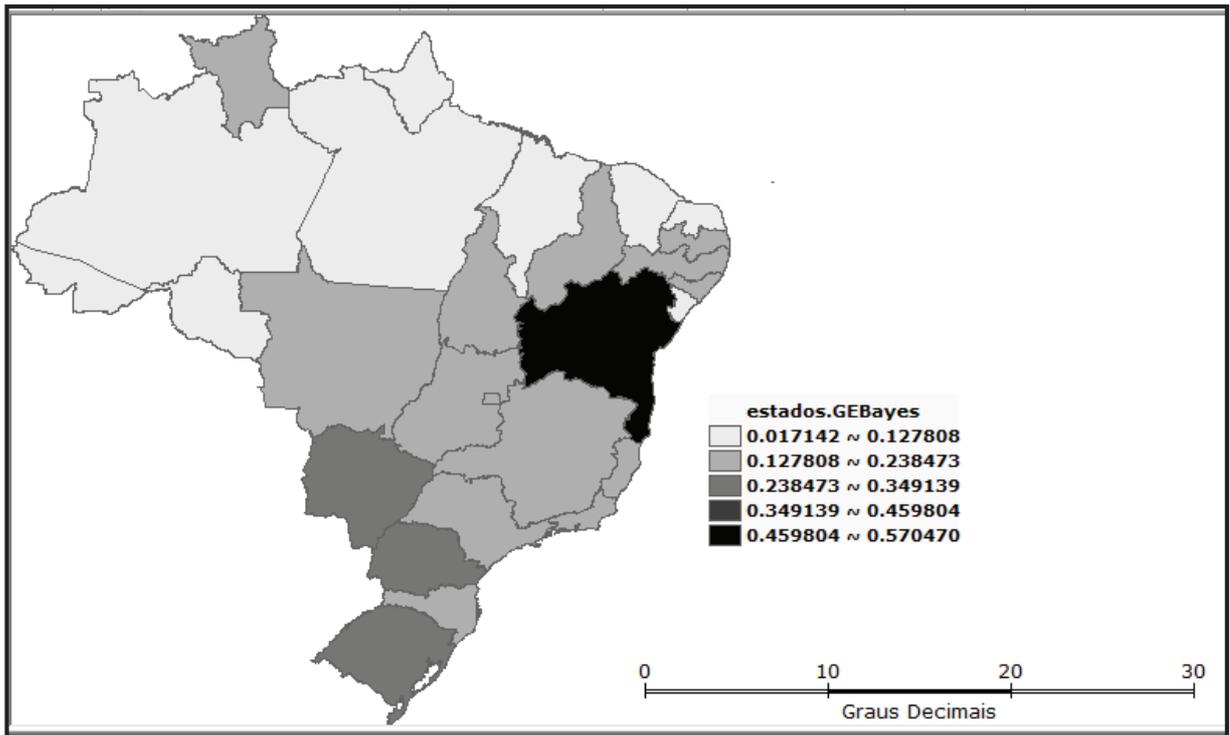


Figura 3 – Distribuição da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil por região, de 2009 a 2013. Mortalidade suavizada pelo Bayes Global.



DISCUSSÃO

Com isso, pode-se observar um padrão de distribuição espacial da mortalidade por esclerose múltipla no Brasil apresentado suas maiores taxas na Bahia e a partir da região sul e decrescendo ao passo que se aproxima da região norte do país, isso pode ser explicado pelo fato de que a região sul do Brasil apresente uma população, em quase sua totalidade, de ascendência europeia¹⁷.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a imigração no Brasil é composta em maior número por imigrantes europeus, estes em maior proporção de italianos, distribuídos em sua maioria no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, seguido do Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro, os Alemães na Região Sul e Sudeste do Brasil e Bahia. Os portugueses em Pernambuco, Bahia, Maranhão e Minas Gerais e os espanhóis no Rio de Janeiro e São Paulo concordando com a distribuição da mortalidade por EM e a associação genética¹⁸.

Estudos mostram que a esclerose múltipla é mais comum em pessoas do norte da Europa e quando tais pessoas migram para outras áreas, em especial antes da puberdade, elas apresentam o risco de desenvolver a doença de acordo com o risco do local de migração, reforçando a teoria de influência de fatores ambientais no desenvolvimento e curso da doença em especial a vitamina D e incidência de raios solares em indivíduos geneticamente suscetíveis^{19 20 21}.

Porém, a maior incidência no estado da Bahia destoava o padrão de distribuição apresentado pelo mapa, que segue um padrão do sul para o norte, mas para saber se é um achado que discorda dos estudos internacionais será preciso um estudo mais detalhado, pois por um lado tal achado pode refletir que ao contrário do referido em tais estudos o fator genético se sobrepõe ao ambiental, então, mesmo estando em uma região do nordeste, com maior incidência de luz solar, o fator genético, descendência europeia (colonização alemã), se sobrepôs ao ambiental. Entretanto, questões de notificação e o fato de existir centros de referência de tratamento de esclerose múltipla podem ter gerado um viés.

Estudo sobre análise espacial da prevalência global da esclerose múltipla analisou vários estudos internacionais sobre a temática e pode concluir que a prevalência é maior em maiores latitudes, tanto para o hemisfério norte quanto para o hemisfério sul e diminui à medida que se aproxima do Equador. No presente estudo nós observamos concordância com tais estudos internacionais, os locais de maiores taxas de mortalidade estão localizados em estados que

apresentam maior latitude o que confere maior deficiência de vitamina D devido a menor incidência de luz solar e concentração maior de pessoas com ascendência europeia²².

Outro estudo também encontrou um padrão de distribuição da mortalidade por EM nos EUA com concentração nas áreas de maior latitude²³.

Finkelsztejn et al. (2014) Já no Brasil os estudos de prevalência encontraram a maior taxa de prevalência, 27.2 casos de EM por 100.00 habitantes na cidade de Santa Maria localizada no estado do Rio Grande do Sul⁶, em São Paulo, acharam uma prevalência da doença de 4.3 por 100.000 habitantes⁷. O mesmo autor, em 1997, encontrou em São Paulo a prevalência de 15.0 casos por 100.000 habitantes, passando o local da classificação de baixa para média prevalência.

Na cidade de Botucatu, encontraram a prevalência de 17.0 casos por 100.000 habitantes⁹, em Recife, encontraram 1.36 caso por 100.000 habitantes¹⁰, na cidade de Santos, mostraram uma prevalência de 15.5 casos por 100.000 habitantes¹¹.

Já na cidade de Uberaba, encontraram a prevalência de 12.5 casos de EM por 100.000 habitantes¹²; em Belo Horizonte, observaram uma prevalência de 18.1 casos por 100.000 habitantes¹³.

Tais estudos de prevalência da doença estão em conformidade com a distribuição espacial da mortalidade por esclerose múltipla, visto que a mortalidade é maior onde há maior número de indivíduos doentes.

Em estudo sobre a tendência e distribuição da mortalidade por EM no Reino Unido foi observado que a distribuição da mortalidade sugere que o ambiente é um fator mais relevante que a própria genética²⁴.

No presente estudo a incidência de morte por EM se concentrou nas regiões de maiores latitudes, o que proporciona uma menor incidência solar e menor síntese de vitamina de, estando assim de acordo com estudos que associam a deficiência de vitamina D como fator de risco para desencadear a EM e como fator de agravamento da doença^{25 26}.

Outros estudos também demonstram a associação entre latitude, vitamina D e esclerose múltipla, seja pelos casos leves nas baixas latitudes e maiores níveis de vitamina D ou pelos casos graves nos locais de maiores latitudes onde a incidência de luz solar é menor e a deficiência de vitamina D é maior.

Nos EUA, em estudo caso controle, chegou a conclusão de que maiores níveis de vitamina D circulante no corpo em menores latitudes diminuía a incidência de esclerose múltipla²⁷.

Em estudo na Itália, os autores concluíram exposição frequente a luz solar e níveis adequados de vitamina D estavam associados a uma forma mais leve da doença²⁸.

O Nurses' Health Study (NHS), estudo de seguimento que acompanhou por 44 anos 121 mulheres com 379 casos de esclerose múltipla associou uma redução de 27% no risco de desenvolver esclerose múltipla em pacientes que tinham um consumo maior de 400 UI de vitamina D por dia²⁹.

Em uma coorte internacional onde foram coletados dados sobre latitude, hábitos de vida, em especial consumo de vitamina D e exposição ao sol, de 2. 269 indivíduos com esclerose múltipla que residem em 57 países, na sua maioria nos EUA, Austrália e Reino Unido, 1.592 indivíduos no hemisfério norte, 874 indivíduos no hemisfério sul entre latitude 30 e 40 graus os autores encontraram uma forte associação entre o aumento da latitude e o aumento de recaídas, além de formas mais graves da doença e maior progressão da mesma, também encontraram uma associação entre a suplementação de vitamina D e uma melhor qualidade de vida dos portadores

de esclerose múltipla. Tais estudos reforçam o padrão de mortalidade por esclerose múltipla demonstrado pela análise espacial realizada com os dados brasileiros²⁶.

Em estudo realizado nos Estado Unidos com base em 4282 atestados de óbitos por esclerose, entre os anos de 1984 a 1995, para explorar os efeitos da exposição residencial e ocupacional na mortalidade por EM, foi observado uma associação negativa entre a exposição a luz solar e a mortalidade. O risco de morte diminuiu com o aumento da radiação solar residencial no geral, e quando o país foi estratificado por região, em cada região tal valor foi significativo, com o Leste mostrando um gradiente negativo mais forte (OR = 0,28 (leste), OR = 0,63 (oeste) para os casos com maior exposição. Entre a população branca, a origem da família de um país do norte da Europa não foi associada com risco de mortalidade por esclerose múltipla, após o controle de residência, idade, sexo e nível socioeconômico (OR = 1,0), porém a maior exposição radiação solar ocupacional (entre os trabalhadores ativos) foi associado a um risco reduzido de mortalidade por esclerose múltipla³⁰.

Autor clássico em esclerose múltipla apoia a teoria do fator ambiental, em um de seus estudos ele apresentou que pessoas nascidas no norte dos países que migravam para o sul tinham o seu risco de desenvolver esclerose múltipla reduzido pela metade e o mesmo de forma inversa, e que se uma pessoa se mudar para região de alto risco de esclerose múltipla antes de desenvolver a doença o seu risco de desenvolver a doença também é maior reforçando a teoria da influência do ambiente³¹.

Ao falar sobre a polarização epidemiológica no Brasil, mencionando não apenas a transição epidemiológica, devesse destacar a polarização das regiões brasileiras em termos de mortalidade, onde a mortalidade é maior no norte e nordeste e menor no Sul e sudestes, se comportando estes últimos como “países desenvolvidos” dentro de um país em desenvolvimento³², porém para a EM essa mortalidade se comporta de forma contrária,

reforçando a hipótese da influência ambiental. Porém, o achado referente a maior mortalidade na Bahia contaria tal padrão havendo a necessidade de mais estudos para comprovar tal achado.

Tal padrão que o presente estudo apresentou sugere a mediação do fator latitude, pela região sul, seguida da região sudeste serem as de maior latitude do Brasil elas possuem menor incidência de luz solar e conseqüentemente os indivíduos apresentam maior deficiência de vitamina D, porém o Brasil possui um número limitado de estudos sobre esclerose múltipla, em especial estudo epidemiológicos, existe uma evidência, precisamos de mais estudos comparativos, pois se for comprovado tal influência, em um país de dimensões tal extensas os órgãos competentes poderiam promover políticas públicas para promover uma melhor qualidade de vida para essa população.

Vários autores aqui citados falam da influência do ambiente quando a pessoa migra antes de desenvolver a doença ou mesmo melhor qualidade de vida após diagnóstico. Políticas de incentivo a migração para regiões norte e nordeste, que são regiões maiores e menos habitadas e que trariam melhorar qualidade de vida para essas pessoas e menos oneração aos cofres públicos, porém, só seria válido após a realização de estudos brasileiros confirmando os achados do presente estudo, e observando uma associação forte como nos outros países.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao realizarmos a análise espacial podemos concluir que a mortalidade por esclerose múltipla no Brasil segue um padrão espacial, tendo um maior número de casos na região sul do país. Assim como os estudos internacionais, no Brasil a mortalidade aumentou a distribuição nas regiões de maiores latitudes, crescendo do sudeste para o sul, o que sugere o forte fator ambiental, surgindo assim, a necessidade de mais estudos para complementar tais achados.

REFERÊNCIAS

- 1 NOSEWORTHY et al. Multiple sclerosis. *Neur. Engl. J. Med* 2000; 343; 938-952.
- 2 MACHADO, S. et al. Recomendações Esclerose Múltipla. Editora Omnifarma, São Paulo, p. 13-20, 2012.
- 3 NICHOLAS, R.; RASHID, W. Clinical Evidence Handbook. A Publication of BMJ Publishing Group. Multiple Sclerosis. *American Family Physician* 2013; 87(10); 712-714.
- 4 SANTOS, E.C.; YOKOTA, M.; DIAS, N.F.R. Esclerose múltipla. Estudo de pacientes com a forma surto-remissão cadastrados na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. *Arquivo de Neuropsiquiatria* 2007; 65(3-B); 885-888.
- 5 COMPSTON, A. e COLES, A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2008; 372; 1502-1517.
- 6 FINKELSZTEJN, A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2014; 72 (2); 104-106.
- 7 CALLEGARO, D. et al. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992; 11; 11-14.
- 8 CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurológica Scandinavica* 2001; 104; (4); 208-213.
- 9 ROCHA, F. C.; HERRERA, L.C.; MORALES, R.R. Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: A population study. *Multiple Sclerosis* 2002; 8; 41-42.
- 10 BRITO, M.L.F; MACHADO, M.I.M; VILELA, M.L.; GUEDES, M.J.; ATAÍDE JR, L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.G. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do hospital da restauração de pernambuco. *Arq Neuropsiquiatria* 2004; 62 (4); 1027-1032.
- 11 FRAGOSO, Y. D. et al. The effect of multiple sclerosis on the professional life of a group of Brazilian patients. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2010; 68 (6); 914-917.
- 12 RIBEIRO, S.B.F.; MAIA, D.F.; RIBEIRO, J.B.; CARDOSO, F.A.G.; SILVA, C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2011; 69 (2).
- 13 LANA-PEIXOTO, M. A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*; 2012; 70 (2); 102-107.

- 14 SCALFARI, A. et al. Mortality in patients with multiple Sclerosis. *Neurology* 2013; 81 (2); 184–192.
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Técnica de Rede Interagencial de Informação para a Saúde – RIPSAs. Sistema de Informação Geográfica e a gestão de saúde no Município. 2ª ed, Brasília, DF; 2008.
- 16 CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A.M. O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica. *Cadernos de Saúde Pública* 2000; 16 (3); 595-617.
- 17 SEYFERTH, G. Colonização, imigração e a questão racial no Brasil. *Revista usp* 2002; 53; 117-149.
- 18 IBGE. Brasil 500 anos. TERRITÓRIO E POVIMENTO. <http://brasil500anos.ibge.gov.br/territorio-brasileiro-e-povoamento.html> . Acesso em 31 de janeiro de 2016.
- 19 Green, A.; Waubant, E. Genetics and epidemiology of multiple sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2007; 13 (5); 63–85.
- 20 Donnan, P.T.; Parratt, J.D.E.; Wilson, S.V.; Forbes, R.B.; O’Riordan, J.I.; Swingler, R.J. Multiple sclerosis in Tayside, Scotland: detection of clusters using a spatial scan statistic. *Multiple Sclerosis* 2005; 11 (4); 403–408.
- 21 Dean, G.; Elian, M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 1997; 63(5); 565–568.
- 22 WADE, B.J. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Multiple Sclerosis International* 2014; 1-7.
- 23 KAUFMAN, D. W. et al. Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S. Elsevier. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3; 364–371.
- 24 WILLIAMS, E.S.; JONES, D.R.; MCKERAN, R.O. Mortality rates from multiple sclerosis: geographical and temporal variations revisited. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991; 54(2); 104-109.
- 25 JABLONSKI, N. G. e CHAPLIN, G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Phil. Trans. R. Soc.* 2012; 367; 785–792.
- 26 JELINEK et al. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2015, 15: 1-6.
- 27 MUNGER, K.L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*; 2006; 296 (23); 2832-2838.

- 28 MANDIA D. et al. Environmental Factors and Multiple Sclerosis Severity: A Descriptive Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*; 2014; 11; 6417-6432.
- 29 MUNGER, K.L. et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol*; 2011; 258; (3); 479–485.
- 30 FREEDMAN, D.M.; DOSEMECI, M.; ALAVANJA, M.C.R. Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup Environ Med*; 57; 418-421.
- 31 KURTZKE, J.F. Medical facilities and the prevalence of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1965; 41; 561–79.
- 32 ARAÚJO, J.D. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2012; 21(4).