



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

CARLOS AUGUSTO CIARLINI TEIXEIRA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DE 146 PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA ACOMPANHADOS NA CIDADE DE FORTALEZA, CE,
BRASIL, ENTRE OS ANOS 1979 E 2010

FORTALEZA

2011

CARLOS AUGUSTO CIARLINI TEIXEIRA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DE 146 PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA ACOMPANHADOS NA CIDADE DE FORTALEZA, CE,
BRASIL, ENTRE OS ANOS 1979 E 2010

Tese submetida à Coordenação do Programa de
Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes
Filho

Co-Orientador: Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale

FORTALEZA

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

T265c Teixeira, Carlos Augusto Ciarlini

Características clínicas e epidemiológica de 146 pacientes com esclerose múltipla acompanhados na cidade de Fortaleza, CE, Brasil, entre os anos 1979 e 2010. / Carlos Augusto Ciarlini Teixeira. – 2012.

341p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2012.

Área de Concentração: Farmacologia clínica

Orientação Prof. Dr. Manuel Odorico de Moraes Filho

1. Esclerose múltipla. 2. Prevalência. 3. Doenças desmielinizantes. I. Título

CDD: 616.834

CARLOS AUGUSTO CIARLINI TEIXEIRA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS
DE 146 PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA
ACOMPANHADOS NA CIDADE DE FORTALEZA, CE, BRASIL,
ENTRE OS ANOS 1979 E 2010**

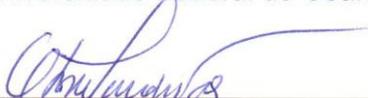
Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em 28 de dezembro de 2011

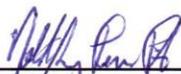
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC



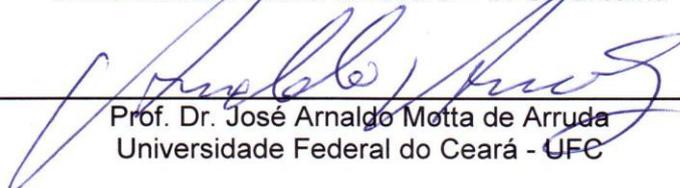
Prof. Dr. Ottoni Cardoso do Vale (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC



Prof. Dr. Norberto Anizio Ferreira Frota
Universidade de Fortaleza – UNIFOR



Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra Cunha
Universidade Federal do Ceará – UFC/Barbalha



Prof. Dr. José Arnaldo Motta de Arruda
Universidade Federal do Ceará - UFC

*Aos pacientes com Esclerose Múltipla ,
e seus familiares.*

Pela sua coragem e tolerância diante do sofrimento e da incerteza.

E pelo que sempre ensinam e revelam aos profissionais de saúde.

A Eliana (Aninha), amada de toda a vida, que sempre participou com grande amor e paciência de todas as etapas deste trabalho e de todas as etapas criativas da minha vida.

A Julia, minha mãe,
pela vida e amor, pelas lições de simplicidade, paciência e bondade, e por me iniciar no amor aos dicionários.

A Clarissa, Ivan e Luis - filhos

José, Júlia e Leandro - netos

AGRADECIMENTOS

Esta tese resulta da colaboração importante de vários amigos e colegas aos quais homenageio e agradeço

Prof. Dr. Carlos Maurício de Castro Costa, não mais entre nós, exceto por seu legado de paciente dedicação ao Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, do qual foi fundador; (foi o tolerante e afetuoso orientador inicial desta tese).

Prof. Dr. José Arnaldo Motta de Arruda,

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho,

Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale,

Dr. Wagner de Goes Horta,

Enfermeira Ineusi Teixeira de Araújo.

Marcos Rafael Nogueira Cavalcante - Departamento de Estatística e Matemática Aplicada ,
UFC

Agradeço a inestimável colaboração de todos os colegas Médicos Residentes, do HUWC /
UFC e a toda a equipe de atendentes.

RESUMO

Para analisar a história natural da Esclerose Múltipla (EM) no estado do Ceará, Brasil, o autor estuda retrospectivamente 146 pacientes diagnosticados por critérios de Poser e / ou McDonald-2010. **Casuística e métodos:** dados biográficos, clínicos e para-clínicos obtidos em visitas ambulatoriais e nos surtos. Considera como desfechos de incapacidade os marcos EDSS 4, 6 e 7. Com *software* estatístico R (*RKward 0.5.3*) faz análise descritiva, teste exato de Fisher ($p < 0,05$) e curvas de análise de tempo até o evento (Kaplan-Meier). Mais de 75 % dos pacientes são acompanhados durante até 15 anos. **Resultados:** EM predomina no sexo feminino (80,82 %); tem início antes dos 30 anos de idade em 47,9 % dos casos. Pacientes com educação de nível superior (33,5 %) representam mais do dobro do esperado na população em geral. Nas avaliações inicial e evolutiva predominam os sintomas sensitivos, motores e esfinterianos. Pacientes mais jovens e com evolução recorrente – remitente atingem EDSS 4 após maior intervalo de tempo. A proporção de casos de EM benigna é de 4,7 %. A taxa anualizada de surtos é 0,6. Os dois primeiros surtos da maioria dos pacientes ocorreram nos primeiros 3 anos. O tempo entre 1º e 2º surtos tem relação positiva com o tempo para atingir EDSS 4, 6 e 7. A duração da doença até o óbito (8 casos, 5,4 %) foi em média de 14,4 anos. Prevalência de EM no estado do Ceará é estimada em 2,9 / 100.000 habitantes. **Conclusão:** As características clínicas e evolutivas da EM, no estado do Ceará (latitude sul entre 2º 46' e 7º 52'), são semelhantes às observadas mundialmente.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla. Prevalência. Doenças Desmielinizantes

ABSTRACT

In order to study the natural history of Multiple Sclerosis (MS) in the state of Ceará, Brazil, the author retrospectively analyzes 146 patients diagnosed according to Poser and/or McDonald-2010 criteria. **Cases and methods:** biographical, clinical and para-clinical data collected on outpatient visits and at relapses. EDSS scores 4, 6 and 7 used as disability outcomes. Statistical software *R* (*RKward 0.5.3*) used to perform descriptive analysis, Fisher exact test ($p < 0,05$) and time-to-the-event curves (Kaplan-Meier). **Results:** over 75 % of the patients followed for as long as 15 years; disease onset before 30 years of age in 47,9 %, with female sex preponderance (80.82 %). Patients with university education (33,5 %) are in high proportion when compared to the general population. Sensory, motor and sphincter complaints are the most common, in both initial and final examinations. Younger patients with relapsing-remitting MS took a longer time to reach EDSS 4. The proportion of benign MS cases was 4, 7 %. Annualized relapse rate was 0,6 . For most patients, the first two relapses took place in the initial three years of illness. Time between 1st. and 2nd relapses bears a positive relationship with time to reach EDSS 4, 6 and 7. Disease duration until death (8 cases , 5,4 %) was an average of 14,4 years. The prevalence of MS in the state of Ceará, Brazil, is estimated as 2,9 / 100.000 inhabitants. **Conclusion:** Clinical course of MS in the state of Ceará, Brazil (south latitudes between 2° 46' and 7° 52') is similar to that observed worldwide.

Keywords: Multiple Sclerosis, Prevalence, Demyelinating Diseases.

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Gráfico 1 -	Ano de início da doença	217
Gráfico 2 -	Tempo de observação da doença	218
Gráfico 3 -	Percentual dos pacientes por sexo	219
Gráfico 4 -	Proporção de pessoas de 25 anos ou mais de idade com ensino superior concluído, segundo a cor ou raça. Brasil – 1999/2009	225
Gráfico 5 -	Histograma da idade de início da doença de 146 pacientes	226
Gráfico 6 -	Histograma da idade de início da doença, por tipo clínico na última análise	227
Gráfico 7 -	Distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária no início da doença	228
Gráfico 8 -	Percentual dos tipos clínicos	230
Gráfico 9 -	Distribuição dos pacientes por faixa etária e sintomas no início e na última análise da doença	233
Gráfico 10-	Percentual dos grupos de sintomas no início da doença	233
Gráfico 11-	Percentual dos grupos de sintomas na última análise da doença	235
Gráfico 12-	Distribuição dos pacientes por sexo e tipos clínicos no início da doença	237
Gráfico 13-	Distribuição dos pacientes por sexo e tipos clínicos no início da doença	238
Gráfico 14-	Distribuição dos pacientes por faixa etária e tipos clínicos, no início da doença	239
Gráfico 15-	Distribuição dos pacientes por faixa etária e tipos clínicos, na última análise da doença	241
Gráfico 16-	Histograma do ano de início da doença nos pacientes que continuam na categoria CIS na última análise da doença	242
Gráfico 17-	Tipos clínicos, na última análise, de pacientes inicialmente classificados na categoria CIS	243
Gráfico 18-	Intervalo de tempo (anos) de CIS para EM-RR e de EM-RR para EM-SP.....	244
Gráfico 19	Distribuição dos pacientes por tipos clínicos e sintomas na última análise da doença	248
Gráfico 20-	EDSS na última avaliação, todos os pacientes	251
Gráfico 21-	EDSS na última avaliação em função do EDSS na avaliação inicial (todos os pacientes)	252
Gráfico 22-	Exemplo de paciente	253
Gráfico 23-	Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7, com	

	intervalos de 95 % de confiança	254
Gráfico 24-	Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por faixa etária(< 30 anos)	256
Gráfico 25-	Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por faixa etária (30 a 50 anos)	257
Gráfico 26-	Curvas de Kaplan-Meier para o tempo (anos) até atingir EDSS 4,6 e 7, com intervalos de 95% de confiança, por sexo	259
Gráfico 27-	Curvas de Kaplan-Meier para o tempo (anos) até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por tipos clínicos (EM-RR e EM-SP),na última análise	261
	Tempo até atingir EDSS 4 e 6	263
Gráfico 28-	Tempo de acompanhamento da doença	267
Gráfico 29-	Tempo de intervalo entre surtos de pacientes que tiveram pelo menos 3	
Gráfico 30-	surtos	268
Gráfico 31-	Número de surtos no 1º ano de doença pelo tempo até atingir EDSS4, 6 e 7	269
Gráfico 32-	Número de surtos no 1º. ano de doença pelo tempo até atingir EDSS4, 6 e 7	272
Figura 1 -	Cão da raça West Highland White Terrier.....	44
Figura 2 -	Representação gráfica original dos tipos de evolução clínica da EM	62
Figura 3 -	Classificação atual do curso clínico da Esclerose Múltipla	119

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Consensos da Reunião de 1921 da <i>Association for Research in Nervous and Mental Disease</i> (ARNMD) sobre Esclerose Múltipla (EM)	37
Quadro 2 -	Critérios de Shumacher para diagnóstico de EM	63
Quadro 3 -	Critérios diagnósticos de Poser	64
Quadro 4 -	Critérios de Barkhoff de disseminação espacial das lesões de EM	64
Quadro 5 -	Critérios Diagnósticos da Síndrome Radiologicamente Isolada	67
Quadro 6 -	Sistemas de estadiamento das lesões de EM	76
Quadro 7 -	Fontes de informação sobre terapias alternativas e dietas	91
Quadro 8 -	Curso clínico da Esclerose Múltipla (EM) (Principais tipos clínicos – evolutivos)	119
Quadro 9 -	Síndromes Clinicamente Isoladas (SCI) características de EM	124
Quadro 10 -	Síndromes Clinicamente Isoladas: diagnóstico diferencial da Neurite Óptica (NO)	125
Quadro 11 -	Síndromes Clinicamente Isoladas: diagnóstico diferencial da Mielopatia (Síndrome medular isolada)	126
Quadro 12 -	Síndromes Clinicamente Isoladas: diagnóstico diferencial das Síndromes do tronco cerebral	127
Quadro 13a -	Evidências de Disseminação (de lesões) no Espaço (DE): Critérios de Swanton	129
Quadro 13b -	Evidências de Disseminação (de lesões) no Tempo (DT)	129
Quadro 14 -	Proposta (ano 2000) de Critérios diagnósticos de Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EM-PP)	130
Quadro 15 -	História natural da EM	134
Quadro 16 -	Estudos de associação de todo o genoma (<i>genome-wide association studies</i>) em Esclerose Múltipla	144
Quadro 17 -	Genes de suscetibilidade não-MHC e variantes em EM.....	145
Quadro 18 -	Critérios diagnósticos (*) de McDonald	152
Quadro 19 -	Critérios diagnósticos de Neuromielite Óptica (NMO)	153
Quadro 20 -	Critérios da <i>National Multiple Sclerosis Society</i> , para diagnóstico de Neuromielite óptica	153
Quadro 21 -	Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)	154

Quadro 22 -	Escala de Incapacidade Funcional (DSS) ou Escala de Sistemas Funcionais (SFs)	156
Quadro 23 -	Mecanismos de ação das interferonas-beta	170
Quadro 24 -	Mecanismos de ação do acetato de glatiramer (AG)	179
Quadro 25 -	Diagnóstico diferencial entre surto de Esclerose Múltipla (EM) e Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (LEMP)	185
Quadro 26 -	Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (I)	212
Quadro 27 -	Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (II) Síndromes de vasculite com comprometimento neurológico	212
Quadro 28 -	Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (III) Doenças hereditárias que acometem os pequenos	213

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Mortalidade por Esclerose Múltipla em alguns países, nos anos especificados	48
Tabela 2 -	Frequência (%) de <u>sintomas</u> observados em 301 pacientes com Esclerose Múltipla	114
Tabela 3 -	Frequência (%) de <u>sinais</u> ao exame clínico (evolutivos) de 301 pacientes com Esclerose Múltipla	115
Tabela 4 -	Frequência (%) dos sintomas iniciais / evolutivos, em 50 pacientes com EM (formas RR, SP e PP)	116
Tabela 5 -	Frequência (%) dos sintomas iniciais / evolutivos nas diferentes formas em 302 pacientes com EM	116
Tabela 6 -	Frequência (%) das síndromes clínicas iniciais em 200 pacientes EM (formas RR, SP e PP)	116
Tabela 7 -	Sinais e sintomas clínicos evolutivos em 200 pacientes com EM (formas RR, SP e PP)	117
Tabela 8 -	Correlações analisadas	216
Tabela 9 -	Percentual de pacientes no início e <i>última análise</i> da doença, distribuídos por faixa etária e sexo	219
Tabela 10 -	P-valor do teste exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois	219
Tabela 11 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias, na última análise da doença, dois a dois...	220
Tabela 12 -	Percentual de pacientes no início e <i>última análise</i> da doença, distribuídos por sintomas e sexo	221
Tabela 13 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando sexo dos pacientes e comparando os grupos de sintomas no início da doença, dois a dois	221
Tabela 14 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando sexo dos pacientes e comparando os grupos de sintomas na última análise da doença, dois a dois	222
Tabela 15 -	Percentual de pacientes no início e <i>última análise</i> da doença, distribuídos por tipos clínicos e sexo	223
Tabela 16 -	Resultados Preliminares do Universo do Censo Demográfico 2010 Tabela	

	1/IBGE	223
Tabela 17-	Proporção da PEA com 11 anos de estudo e com mais de 11 anos de estudo, segundo os grupos de idade – Brasil – 2009	224
Tabela 18 -	Percentual de pacientes no início da doença, distribuídos por sexo e faixa etária	229
Tabela 19 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois	229
Tabela 20 -	Percentual de pacientes no início e <i>última análise</i> da doença, distribuídos por tipo clínico e faixa etária	230
Tabela 21 -	Percentual de pacientes no início e na última análise da doença, distribuídos por Sintomas e Faixa Etária	232
Tabela 22 -	P-valor do teste exato de Fisher, considerando a faixa etária no início da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois	234
Tabela 23 -	P-valor do teste exato de Fisher, considerando o grupo de sintomas e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois	234
Tabela 24 -	P-valor do teste Exato de Fisher , considerando a faixa etária na última análise da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois	235
Tabela 25 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o grupo de sintomas na última análise da doença e comparando as faixas etárias dois a dois	235
Tabela 26 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando os tipos clínicos no início da doença dois a dois	237
Tabela 27 -	P-valor do Teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando os tipos clínicos na última análise da doença, dois a dois	238
Tabela 28 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando a faixa etária no início da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois	240
Tabela 29 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os tipos clínicos e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois	240
Tabela 30 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando a faixa etária na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois	241
Tabela 31 -	Percentual dos pacientes que originalmente foram classificados como CIS e na última análise eram CIS (CIS-CIS) ou EM definida (CIS – EM), por sintomas iniciais	243
Tabela 32 -	Percentual de pacientes no início e na última análise da doença, distribuídos por Sintomas e Tipos Clínicos de EM	245

Tabela 33 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando tipos clínicos no início da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois	246
Tabela 34 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os grupos de sintomas no início da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois	246
Tabela 35 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando tipos clínicos na última análise da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois	248
Tabela 36 -	P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os grupos de sintomas na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois	249
Tabela 37 -	Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7	254
Tabela 38 -	Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7, distribuídos por faixa etária	255
Tabela 39 -	Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7, distribuídos por sexo	258
Tabela 40 -	Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7 distribuídos por Tipos Clínicos, na última análise da doença	260
Tabela 41 -	Pacientes com EM no Ceará	266
Tabela 42 -	Média / Variação / D.P. / Mediana do numero de surtos de todos os pacientes, antes (AI) e depois (DI) da introdução dos imunomoduladores.	273

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH	Hormônio adreno-corticotrófico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHE	Barreira hemato-encefálica
BOCs	Bandas oligo-clonais (faixas de IgG, na eletroforese do líquido cefalorraquidiano)
DP	Desvio Padrão
\cap	Interseção
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> (Escala Expandida do Estado de Incapacidade)
EM	Esclerose Múltipla
EM - CD	Esclerose Múltipla clinicamente definida
EM - RR	Esclerose Múltipla na forma recorrente – remitente(em surtos – remissões)
EM – SP	Esclerose Múltipla secundariamente progressive
EM – PP	Esclerose Múltipla primariamente progressive
EM - SCI	Esclerose Múltipla na forma de Síndrome Clinicamente Isolada
EV	Endovenosa (via de administração)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> [Agência Federal Reguladora de Medicamentos, (EUA)]
IFN	Interferona
IM	Intramuscular (via de administração)
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano (ou líquido)
MTA	Mielite Transversa Aguda
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (Institutos Nacionais da Saúde, EUA)
NMO	Neuro-mielite óptica
RM	Ressonância Magnética (Exame de imagem por -)
SC	Subcutânea (via de administração)
SCI	Síndrome Clínica Isolada (= CIS = <i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
SF	Sistema Funcional da Escala EDSS
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO HISTÓRICA	21
1.1	Histórico	21
1.1.1	<i>Esclerose Múltipla de 1395 em diante</i>	21
1.1.2	<i>Relatos médicos iniciais</i>	24
1.1.3	<i>O Relato médico definitivo</i>	28
1.1.4	<i>Relatos médicos relevantes de Esclerose Múltipla posteriores ao de J. M. Charcot</i>	31
1.1.5	<i>Primeiros relatos de EM no Brasil</i>	35
1.1.6	<i>Avanços no estudo de Patologia</i>	35
1.1.7	<i>Evolução das pesquisas sobre EM (1920-1960)</i>	36
1.1.8	<i>Revisão da história das idéias sobre as causas e a epidemiologia da EM</i>	39
1.1.9	<i>História das hipóteses de causas infecciosas em EM</i>	41
1.1.10	<i>História dos estudos de Epidemiologia da EM</i>	47
1.1.11	<i>História da genética da EM</i>	53
1.1.12	<i>Breve comentário sobre as teorias vasculares da EM</i>	55
1.1.13	<i>História das teorias imunológicas da EM</i>	56
1.1.14	<i>História da influência dos traumatismos, estresses e fatores ambientais na patogênese da EM</i>	58
1.1.15	<i>História da classificação clínica e dos critérios diagnósticos da EM</i>	61
1.1.16	<i>Métodos de medição e avaliação clínica na EM</i>	65
1.1.17	<i>As variantes e formas de apresentação clínica da EM</i>	66
1.1.18	<i>Investigações sobre a patologia da EM</i>	70
1.1.19	<i>Os exames complementares na investigação da Esclerose Múltipla</i>	78
1.1.20	<i>Terapia da EM</i>	85
2	REVISÃO DA LITERATURA	110
2.1	Introdução e conceitos	110
2.2.1	<i>Definição</i>	110
2.2	Sintomas e sinais	110
2.2.1	<i>Principais correlações anátomo-clínicas</i>	110
2.2.2	<i>Lesões no sistema de vias descendentes (eferentes) motoras</i>	110
2.2.3	<i>Lesões nos subsistemas somestésicos aferentes</i>	111

2.2.4	<i>Sintoms iniciais ou inaugurais</i>	111
2.2.5	<i>Lista de sintomas iniciais</i>	112
2.2.6	<i>Sintomas e sinais durante o curso da doença</i>	113
2.2.7	<i>Sintomas e sinais em EM observados em séries brasileiras</i>	116
2.2.8	<i>Neuromielite óptica (NMO) no Brasil</i>	117
2.3	Curso clínico, história natural e classificação	117
2.3.1	<i>Idade de início</i>	118
2.3.2	<i>Curso clínico</i>	118
2.3.3	<i>Evidências de lesão axonal</i>	122
2.3.4	<i>Síndrome clinicamente isolada</i>	123
2.3.5	<i>EM progressiva primária (EM-PP)</i>	129
2.3.6	<i>EM progressiva com surtos</i>	131
2.3.7	<i>EM “Benigna”</i>	131
2.3.8	<i>EM aguda ou EM maligna</i>	132
2.3.9	<i>Conceito unificador da história natural da EM</i>	132
2.3.10	<i>Busca de Consenso sobre a classificação da evolução clínica da EM</i>	133
2.4	Epidemiologia	134
2.5	Genética	143
2.6	Patogênese	146
2.6.1	<i>Avanços na histopatologia e suas implicações na patogênese da EM</i>	150
2.7	Crítérios diagnósticos	151
2.8	Métodos de medicação e acompanhamento	154
2.9	Tratamento	161
2.9.1	<i>Considerações gerais sobre o uso de imunomoduladores</i>	161
2.9.2	<i>Considerações farmacoeconômicas</i>	165
2.9.3	<i>Terapia Modificadora da Doença – Revisão</i>	166
2.9.4	<i>Estratégias de imunossupressão intensa</i>	188
2.9.5	<i>Outras perspectivas terapêuticas para EM</i>	189
2.9.6	<i>Gravidez e aleitamento</i>	196
2.9.7	<i>Estudos recentes sobre alguns tratamentos sintomáticos da EM</i>	197
2.9.8	<i>Terapias alternativas e dietas</i>	199
2.9.9	<i>Terapia “vascular”</i>	200
2.9.10	<i>Resumo dos tratamentos atuais da EM</i>	202
2.9.11	<i>Crítérios de identificação dos pacientes com mau prognóstico/resposta</i>	

	inadequada ao tratamento com modificadores da EM	201
2.10	Prognóstico	202
2.10.1	<i>Variáveis preditivas da atividade e intensidade da EM</i>	202
3	OBJETIVOS	208
3.1	Objetivo geral	208
3.2	Objetivos específicos	208
3.3	Hipóteses do trabalho	208
4	MATERIAIS E MÉTODOS	210
4.1	Área geográfica de estudo e população	210
4.2	Definição de caso	210
4.3	Plano de análise estatística	214
4.3.1	<i>Variáveis do estudo</i>	214
4.3.2	<i>Análise estatística.....</i>	215
5	RESULTADOS OBTIDOS, ANÁLISE ESTATÍSTICA E DISCUSSÃO..	217
5.1	Sexo, cor da pele ou “etnia”, nível de escolaridade	218
5.2	Faixa etária	226
5.3	Tipos clínicos de EM	236
5.3.1	<i>Tipo clínico de EM e sexo</i>	236
5.3.2	<i>Tipos clínicos de EM e faixa etária</i>	239
5.3.3	<i>Análise dos casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS) e sua evolução</i>	242
5.3.4	<i>Análise dos casos de EM e sintomas</i>	244
5.3.5	<i>Tipo clínico de EM e sintomas</i>	245
5.4	Análise de alguns desfechos clínicos: incapacidade; EM benigna; óbitos.	250
5.4.1	<i>Incapacidade</i>	251
5.4.2	<i>Análise do tempo até atingir desfechos clínicos de incapacidade</i>	254
5.4.3	<i>Análise por faixa etária</i>	255
5.4.4	<i>Análise por sexo</i>	258
5.4.5	<i>Análise por tipo clínico</i>	260
5.4.6	<i>Relações entre tempo e desfechos clínicos</i>	263
5.4.7	<i>EM Benigna</i>	264
5.4.8	<i>Casos familiares</i>	264
5.4.9	<i>Óbitos</i>	265
5.5	Estimativas preliminares da prevalência de Esclerose Múltipla no Ceará..	265
5.6	Surtos (ou recorrências): taxa anualizada; relação entre surtos e	

	prognóstico	266
5.7	Distribuição e análise de dados sobre exames complementares utilizados para o diagnóstico	272
5.8	Avaliação preliminar da terapêutica por imunomoduladores (IM)	273
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	275
7	CONCLUSÕES	277
8	POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O FUTURO	278
9	LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO E PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS	279
	REFERÊNCIAS	281
	ANEXOS	330

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO HISTÓRICA

1.1 Histórico

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença do Sistema Nervoso Central (SNC) que geralmente afeta adultos jovens, começa mais frequentemente com surtos de sintomas neurológicos e entra em uma fase progressiva após vários anos; sua evolução é crônica e com típicas pioras (recorrências ou surtos) e melhoras (remissões). É uma doença predominantemente inflamatória e imuno-mediada (autoimune), classificada como Doença Desmielinizante e de etiologia desconhecida. Geralmente a EM começa entre a idade de 15 e 50 anos (média de 30 anos) acometendo até 1 em cada 500 (200:100.000) indivíduos com ancestrais europeus que vivem em clima temperado. Esclerose Múltipla parece resultar de uma complexa interação entre predisposição genética e um “gatilho” ambiental adquirido, talvez viral, que desencadeia a doença.

Embora hoje em dia reconhecida como doença de grande prevalência nas regiões temperadas, causadora de incapacidade e invalidez em populações jovens, principalmente nas regiões mais desenvolvidas e afluentes do mundo, Esclerose Múltipla não era caracterizada como uma enfermidade *per se* até a segunda metade do século XIX (PEARCE,2005). Nessa época histórica iniciou-se a convergência e síntese de conhecimentos clínicos e semiológicos com conhecimentos resultantes da análise anatômica sistemática das enfermidades. Sob diversos aspectos a história da Esclerose Múltipla reflete a história da medicina e do conhecimento humano sobre o SNC e sua estrutura, funções e disfunções; ilustra também, com fascinante riqueza de detalhes, a evolução das neurociências, da neuro-epidemiologia, da neuro-imunologia e da própria neurologia clínica e seus métodos de trabalho e raciocínio.

1.1.1 Esclerose Múltipla de 1395 em diante

Os registros da história antiga são tão escassos e imprecisos quanto eram os conhecimentos sobre o SNC naquela época.

Somente a partir da Idade Média se encontra registro de enfermos com *Paraplegia* de curso clínico recorrente-remitente, geralmente associada a distúrbios episódicos ou progressivos da visão, da sensibilidade ou da coordenação. São relatos históricos, quase

sempre escritos por leigos ou pelos próprios pacientes; alguns cercados de lendas e mitos; todos refletindo o conhecimento médico da época.

RELATOS HISTÓRICOS INICIAIS

Lidwina de Schiedam (1380 – 1433) (variações da grafia do nome: Lydwyna, Ludwyna, Liedwy, Lidewigis e Ludwine), **Santa Liduína** na tradição católica romana, apresenta o mais antigo relato de provável EM. Lidwina, a Virgem, sofreu a partir dos 15 anos de idade de enfermidade neurológica, inicialmente com surtos (incluindo perda visual e neuralgia do trigêmeo) e remissões, mais tarde progressiva, culminando com sua morte em 14 de abril de 1433, após 40 anos de enfermidade, tetraparética e com deficiência visual intensa. Um episódio marcante do início de sua enfermidade foi uma queda acidental, ocorrida enquanto patinava em um canal congelado, aos 15 anos de idade; especula-se (MAEDER, 1979) que a queda pode ter sido causada por paresia e/ou ataxia de membros inferiores. Esse episódio, bem retratado em ilustrações e iluminuras da época fundamenta a adoção de Santa Liduína como padroeira dos atletas de patinação artística (*figure skaters*). A “*United States Figure Skating Association*” adota uma medalha com a efígie de Santa Liduína. Santa Liduína foi canonizada em 1890 pelo Papa Leão XII; seu dia de celebração é 14 de abril.

CASOS DE PACIENTES ILUSTRES, COM LONGO CURSO CLÍNICO AMPLAMENTE ANOTADO POR ELES MESMOS.

Augustus d’Esté (1794-1848), neto do rei George III e primo da rainha Vitória, apresentou, sem dúvida o caso melhor documentado e inequívoco de EM.

A enfermidade de Augustus d’Esté está tão detalhadamente anotada em seu diário que o diagnóstico clínico de **provável EM** resulta conclusivo: um homem jovem que desenvolveu uma doença neurológica recorrente e remitente, caracterizada por episódios repetidos de perda visual, diplopia, distúrbios da sensibilidade, paralisia dos membros inferiores - inicialmente intermitente e mais tarde progressiva, incontinência urinária e impotência; o curso clínico foi progressivo com surtos, até a morte após 26 anos de evolução (Anexo F)

Heinrich Heine (1797-1856), eminente poeta do romantismo alemão, tipifica mais um caso de **provável EM** com evolução clínica também detalhadamente anotada pelo próprio paciente

ou relatada por sua frequente correspondência com seu irmão médico Max Heine (JELLINEK, 1990; STENAGER, 1996).

Margaret Gatty (1809-1873), naturalista e romancista da Inglaterra Vitoriana, sofreu de enfermidade com surtos e remissões de paralisia e espasmos dos membros e neuralgia do trigêmeo quando ainda jovem.

REGISTRO DE DOIS PACIENTES PECULIARES, DIAGNOSTICADOS QUANDO ESCLEROSE MÚLTIPLA JÁ ERA BEM CONHECIDA. CONTINUAÇÃO DA CRÔNICA DO DIAGNÓSTICO DIFÍCIL E DAS FRUSTRAÇÕES TERAPÊUTICAS.

W.N.P. Barbellion (pseudônimo de Bruce Frederick Cummings) (1889 – 1919), falecido aos 30 anos de idade, registrou, na forma de obra literária de grande qualidade, todo seu sofrimento e lutas de adaptação à realidade, assim como todas as frustrações com as terapêuticas prescritas pelos mais eminentes neurologistas ingleses. Seu livro *Journal of a Disappointed Man* foi reeditado até 1984 (BARBELLION, 1984). Consultou bibliotecas e leu tudo o que pôde sobre Esclerose Múltipla; tentou também terapias e curas alternativas de toda sorte. Barbellion foi certamente o precursor do paciente com EM dos tempos de hoje: consulta, via internet, literatura e sítios especializados, sítios charlatanescos e “alternativos”; e ainda recorre a tratamentos “alternativos”.

Jacqueline du Pré, inglesa natural das Ilhas do Canal, talvez a mais famosa e celebrada jovem violoncelista de todos os tempos, faleceu em 1987, aos 42 anos de idade, após 14 anos de evolução de Esclerose Múltipla. Seus sintomas iniciais, de borramento visual e dormências (parestésias) foram atribuídos a instabilidade psicológica de uma jovem e ocupadíssima virtuose, sendo prescrita psicoterapia. O diagnóstico de EM só foi realizado quando sintomas motores e disartria se apresentaram. Durante alguns anos, quando em fase de remissão parcial, ainda se apresentou em concertos e fez gravações. Sua última gravação em estúdio foi em 11 de dezembro de 1971. A Multiple Sclerosis International Federation - MSIF, oferece anualmente uma bolsa para jovem violoncelista: o *Jacqueline du Pré Fellowship*.

CASOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA EM PACIENTES BRASILEIROS NOTÓRIOS

Alberto Santos Dumont (1873-1932), pioneiro brasileiro da aviação, talvez sofresse de Esclerose Múltipla, segundo relato de biógrafos (NARLOCH, 2009). Em 1910, aos 37 anos,

apresentou quadro de tonturas e visão dupla; sua enfermidade teve curso recorrente, com tremor, depressão e dificuldade para andar.

Cláudia Rodrigues, atriz brasileira, tornou público, em julho de 2006, que sofre de EM. Sua revelação contribuiu para amenizar mitos e temores infundados (de prognóstico sempre sombrio) sobre a EM no Brasil.

1.1.2 Relatos médicos iniciais

Ollivier d'Angers (1796-1845) - Charles Prosper Ollivier d'Angers, clínico praticante e patologista forense, sem vínculo ou posto acadêmico, publicou, aos 28 anos de idade, o primeiro relato de caso de provável Esclerose Múltipla da literatura médica, em sua monografia *Maladies de la moelle epinière* (OLIVIER, 1824 *apud* COMPSTON *et al.*, 2005, p. 8). Tratava-se de um homem de 20 anos de idade que apresentara paralisia transitória do pé direito; aos 17 anos tinha apresentado período inexplicado de incomum fadiga; aos 29 anos queixou-se de fraqueza de ambas as pernas, mas melhorou a ponto de poder caminhar com suporte de um bastão (EDSS 6.0!). Aos 30 anos de idade observou que, ao tomar banho de imersão em água quente, provocava perda de sensibilidade de sua perna direita e dormência e perda de destreza de ambas as mãos (uma descrição do “teste do banho quente”, presentemente conhecido como fenômeno de Uhthoff). Passou a apresentar retenção urinária aliviada pela aplicação de pressão manual sobre o abdome, deterioração da marcha e da fala e distorções da sensibilidade (a água fria lhe parecia quente). Manifestava também permanente bom humor e euforia, estado de humor inapropriado observado por autores posteriores e hoje em dia reconhecido como consequência tardia de lesões cerebrais bilaterais em EM. Ollivier afirma que a doença do paciente, que chamou de “mielite”, durou 29 anos. Não há relato da evolução posterior. Na terceira edição de seu livro fez a primeira descrição precisa de siringomielia (MURRAY, 2005, p. 63)

Robert Carswell (1793-1857), patologista escocês com grande talento de desenhista e ilustrador, apresentou a primeira ilustração das lesões de Esclerose Múltipla, em um atlas de patologia publicado em 1838: *Pathologic anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. Carswell tinha interesse focalizado na anatomia patológica *per se*, não se interessando primariamente por fazer correlação anátomo-clínica: seu trabalho era fundamentalmente o de fazer desenhos na sala de necropsias, fazendo uso, para posterior

impressão, da técnica de litografia, inventada na Alemanha em 1790. Trabalhou em Lyon em 1822-1823, depois em Paris, de 1826 a 1831. A data da criação de suas 2 ilustrações de Esclerose Múltipla pode ser confirmada nas placas de litografia. Na sua lâmina 4 descreve um paciente que sofria de paralisia (única informação clínica, pois Carswell só via o paciente na sala de necropsia) devida a uma ”doença peculiar da medula espinhal e da ponte”. Carswell não julgava estar descrevendo uma nova doença, ou fazendo diagnóstico diferencial entre doenças da medula: ilustrava ali mais um caso de atrofia da medula espinhal, uma categoria nosológica geral que se concebia à época.

Jean Cruveilhier (1791-1874), aluno de Guillaume Dupuytren, inicialmente Professor de Anatomia na Faculdade de Medicina de Paris, foi o primeiro a ocupar a nova cátedra de Patologia criada com fundos doados pelo testamento do próprio Dupuytren. A Anatomia Patológica adquiriria, só então, reconhecimento do meio acadêmico. Cruveilhier não fez a primeira ilustração anátomo-patológica de EM, como erradamente afirmou Charcot ao citar o ano de 1835 como o da publicação inicial. As ilustrações de Cruveilhier foram publicadas em fascículos (*livraisons*) separados, entre 1835 e 1842; os fascículos 32 (lâmina 2) e 38 (lâmina 5), contendo as ilustrações de EM foram publicados somente após 1841, 3 anos após a publicação de Carswell acima citada (COMPSTON,1988). Teve **Cruveilhier** dois grandes méritos: **1º)** o de ter sido o primeiro a fazer correlação anátomo-clínica em casos de EM, incluindo em sua publicação a evolução clínica dos pacientes necropsiados; **2º)** o de ter reconhecido em seus casos uma doença *sui generis*, com lesões disseminadas *en taches* (manchas) ou *isles* (ilhas) na substância branca, por ele denominada “*paraplégie par dégénération grise des cordons de la moelle*” (paraplegia por degeneração cinzenta dos cordões da medula).

Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1895), clínico e patologista em Breslau, Alemanha, exemplifica o fato de que, já na primeira metade do século XIX, os médicos começavam a reconhecer a existência de uma doença neurológica específica de adultos jovens, recorrente e remitente no início, mais adiante progressiva, acometendo a medula espinhal e nela causando múltiplos focos de amolecimento acinzentado. Von Frerichs (1849) fez o primeiro diagnóstico clínico de Esclerose Múltipla com confirmação anátomo-patológica em paciente com acometimento medular, por ele denominada “*Hirnsklerose*”. Von Frerichs foi também o primeiro a atentar para certas características clínicas evolutivas da EM, a saber: ocorrência em adultos jovens, frequente assimetria das manifestações iniciais, remissões espontâneas e

exacerbações (ou recorrências ou surtos), progressão na fase tardia, dificuldades para locomoção com o passar dos anos, presença frequente de nistagmo, alterações mentais em alguns casos. **Georg Theodor Valentiner** (1856), aluno de von Frerichs, publicou a evolução clínica e achados de necropsia deste e de outros casos de EM, inclusive de dois outros pacientes com curso clínico recorrente-remitente (EM-RR) e alterações cognitivas.

Ludwig Türck (1810-1868), chefe de Neurologia no *Algemeines Krankenhaus*, em Viena, deu importantes contribuições ao conhecimento da Neurologia e Neuroanatomia, com especial atenção à medula espinhal. Türck observou que a direção da degeneração dos tratos e vias medulares corresponde à direção da condução de sinais; com essa informação fez várias correlações anatomo-clínicas, chegando a identificar seis tratos medulares dentre os quais trato corticoespinhal anterior que leva seu nome. Descreveu também a síndrome de hemissecação medular, atualmente denominada Síndrome de Brown-Séquard. Türck também se dedicou à Laringologia e parece ter sido o inventor do laringoscópio (HAYMAKER; SCHILLER, 1970).

Carl Rokitansky (1804-1878), psiquiatra e patologista no Instituto de Patologia de Viena foi um dos responsáveis pelo ressurgimento de Viena como um grande centro médico por causa de seu entusiasmo por dissecação anatômica e anatomia patológica. Foi um dos primeiros a examinar as lesões de EM sob o microscópio, observando nelas, em 1857, ”corpúsculos adiposos”, mais tarde descritos por Charcot como “destroços e detritos resultantes da desintegração dos tubos nervosos” (MURRAY, 2005 p.86-87).

Eduard Rindfleisch (1836-1908), aluno de Virchow, chamou atenção para a presença consistente de um vaso sanguíneo no centro da lesão (placa) de EM; descreveu os infiltrados celulares perivasculares e alterações gordurosas na neuroglia (RINDFLEISCH, 1863 *apud* MURRAY, 2005.). Desde então, e por todo o século seguinte, essa relação do vaso sanguíneo com a lesão em EM tem sido foco de atenção, como base para o argumento de que o processo que inicia a lesão é inflamatório e se propaga pela corrente sanguínea. Rindfleisch também observou que a doença é mais comum em mulheres, começando principalmente entre os 20 e 25 anos de idade.

Ernst von Leyden (1832-1910), citado por Charcot, fez o melhor sumário do conhecimento sobre EM, demonstrando que Esclerose Múltipla e *Mielite crônica*, como chamavam à época,

eram de fato a mesma coisa. Em sua série de 34 casos a proporção mulheres: homens era 2,5:1, mais ou menos como se observa hoje em dia; também registrou início entre 20 e 25 anos de idade.

Carl Frommann, também especialmente citado por Charcot, publicou livro em 1878, no qual usou o termo “*Multiplen Sklerose des Gehirns und Rückenmarks*” (Esclerose Múltipla do cérebro e da medula espinhal); o termo Esclerose Múltipla já estava, então, em uso nos escritos médicos em alemão.

Edmé Félix Alfred Vulpian (1826-1887) foi indicado para o Hospital La Salpêtrière, em Paris, no mesmo ano que Charcot, com quem trabalhou muito proximamente. Alguns casos apresentados e discutidos por Charcot eram, efetivamente, casos de Vulpian. Sucedeu Cruveilhier como Professor de Anatomia Patológica, não sem antes enfrentar grande oposição do clero conservador em virtude de seus escritos sobre as funções cerebrais superiores (!). Foi o primeiro a usar o termo “*Sclérose en plaque disséminée*”, até hoje usado pelos médicos de língua francesa (SEP = *Sclérose en plaques*) (VULPIAN, 1866). Foi também o introdutor do termo fibrilação, para descrever o ritmo cardíaco irregularmente irregular.

PRIMEIRO RELATO DE EM NOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DO NORTE: O CASO DO DR. C.W. PENNOCK

J.C. Morris (1868) publicou o primeiro caso de EM dos Estados Unidos da América do Norte (EUA), com estudo neuropatológico realizado por Silas Weir Mitchell (1829-1914). S. Weir Mitchell é considerado o “pai da Neurologia dos EUA”. O paciente era o médico C. W. Pennock, de Filadélfia; seu curso clínico, muito bem anotado de 1843 até sua morte em retenção urinária em 1867, foi inicialmente com paraplegia flutuante, em seguida progressivo com deficiências motoras cumulativas dos quatro membros. Na necropsia foram bem documentadas lesões disseminadas na substância branca da medula cervical e torácica. Os autores não fizeram menção ao diagnóstico nosológico nem especularam sobre as causas da doença, sem se darem conta da descrição e classificação clínica da EM publicada no mesmo ano (1868) por Charcot.

1.1.3 Relato médico definitivo

Jean-Martin Charcot (1825-1893)

Embora muitos clínicos tenham anteriormente descrito características clínicas e anatomopatológicas da Esclerose Múltipla, coube a Charcot, sem deixar de se referir e citar esses antecessores, o mérito de ter delineado e reunido com coerência todas as características clínicas e patológicas dessa enfermidade, tornando-a conhecida. Segundo D. M. Bourneville e I. Guérard, estudantes de Charcot e autores-editores da primeira monografia sobre EM (CHARCOT, 1872) . O primeiro caso da doença estudado por Charcot era o de sua empregada doméstica; Charcot acompanhou a evolução dos sintomas neurológicos motores dela (inicialmente achava que ela sofria de neurosífilis) até a morte, já interna no Salpêtrière. Examinou sua medula e cérebro e encontrou os achados característicos de EM.

Embora Charcot tenha escrito 462 artigos sobre vários tópicos da Medicina, não escreveu muitos sobre EM, versando sobre cerca de 34 casos. Seus achados e opiniões foram disseminados pelas publicações de seus discípulos. Era hábito de Charcot escrever em detalhe todas as suas conferências, após as quais entregava as anotações a um assistente para preparo e publicação. A partir de 1866, frequentemente com a parceria de Vulpian, Charcot passou a publicar relatos de casos clínicos e estudos neuropatológicos de EM, reconhecendo e documentando achados anatomopatológicos e histológicos microscópicos que ele próprio desenhava (CHARCOT, 1868). Usaram coloração por carmin para mostrar que a mielina era especificamente destruída nas lesões de EM, com relativa preservação dos axônios; também demonstravam “corpúsculos de gordura” (macrófagos) circundando a área de inflamação da lesão de EM (placa) e removendo produtos de degradação da mielina. Charcot observou que, no interior da placa de EM, os axônios estavam alterados, embora, em geral, não transeccionados; essa observação explicava a ausência de degeneração walleriana nas vias córtico-espinais de pacientes com paralisia e, hoje em dia, é foco de atenção e debate com relação à fase de progressão secundária da EM. Documentaram também outras características da doença: a natureza transitória de alguns sintomas e a possibilidade de sua remissão; a apresentação clínica, classificada inicialmente em formas espinhais e formas cerebrais; e a existência de formas frustras e mais brandas da doença (*formes frustes*).

O principal relato de Charcot sobre Esclerose Múltipla foi publicado em suas conferências (*Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière*) (CHARCOT, 1872). Na *Leçon VI* descreveu as três formas de acometimento anatômico da

doença: espinhal, cefálica ou bulbar e cérebro-espinhal combinada, cada uma com seu quadro clínico correspondente. A *Leçon VII* marca o início da arte neurológica de correlacionar história clínica, sintomas e sinais com envolvimento de áreas específicas do SNC. Nela Charcot analisou em detalhe diversos sintomas observados na EM. Descreveu o tremor de intenção por lesão de vias cerebelares e o distinguiu do tremor da doença de Parkinson. Relatou sintomas similares aos da *Tabes dorsalis*, incluindo dores radiculares lancinantes e ataxia sensitiva, sempre associados a placas (lesões) nas colunas posteriores da medula. Descreveu os sintomas cefálicos ou bulbares e os associou a lesões nos nervos ópticos, tronco cerebral e cerebelo. Nistagmo seria observado na metade dos casos; ainda mais frequente foi a observação de disartria escandida.

Charcot destacou três manifestações clínicas, mais tarde chamadas de Tríade de Charcot, considerando-as muito características e indicadoras confiáveis de EM: tremor de intenção, nistagmo e disartria escandida. Observou também alterações intelectuais, cognitivas e comportamentais em alguns pacientes: falhas na memória, lentidão e deficiência de raciocínio e julgamento, atitude indiferente diante das deficiências, ou, outras vezes, episódios de choro ou riso imotivados (incontinência emocional).

Na *Leçon VIII* Charcot descreve sintomas paroxísticos ou pioras motoras súbitas, às vezes associados a infecções e com agravamento subsequente das deficiências. Hoje em dia sabemos serem esses episódios recorrências ou surtos desencadeados por infecção. Os contemporâneos de Charcot, ainda com influências de Galeno, atribuíam essas alterações a “congestão sanguínea parcial”; em sua abordagem de observador direto, seguiu tais casos até a necropsia e demonstrou haver acúmulo de lesões de EM e não congestão vascular: acreditar em uma teoria não a torna realidade, disse Charcot então.

Distinguiu, na história natural da EM, três períodos de progressão.

O **primeiro período** pode apresentar apenas alguns aspectos da doença, manifestações medulares sendo as mais comuns, embora sintomas cefálico-bulbares tais como tontura, desequilíbrio, diplopia e nistagmo possam ocorrer; as remissões são comuns após essas recorrências ou surtos: trata-se do que hoje chamamos de Esclerose Múltipla Recorrente – Remitente (EM-RR) ou em surtos e remissões.

O **segundo período** apresenta maior variedade e intensidade de sintomas, geralmente associado a paraplegia. É a fase de acúmulo de déficits após vários anos de evolução com surtos e remissões; hoje em dia sabemos que após muitos anos na forma recorrente remitente (EM-RR) cerca de 50 % dos pacientes apresentam dificuldades com a deambulação (EDSS \geq 6).

O **terceiro período** consiste em progressiva piora (Esclerose Múltipla secundariamente progressiva, EM – SP) geralmente com paralisias incapacitantes, descontrole esfinteriano, alterações cognitivas e disartria intensa.

Charcot notou a existência comum de casos menos intensos de EM (*formes frustes*), mais comumente na forma cérebro-espinhal. Mesmo se levarmos em conta a inexatidão diagnóstica da época (sem neuroimagem por RM, sem exame do líquido cérebro-espinhal, sem exame de potenciais evocados visuais) associada à falta de estudo *post mortem* desses casos, ainda assim fica claro que Charcot identificava aqui formas mais brandas, não intensamente incapacitantes da EM, inclusive a forma, ainda hoje controversa, denominada EM Benigna.

Quanto à causa da EM a afirmativa de Charcot foi honesta e similar à dos dias atuais: causa desconhecida. A localização perivascular de algumas lesões, já documentada por Rindfleisch (RINDFLEISCH, 1863) e conhecida por Charcot, não indicaria, na análise deste, uma inflamação nos vasos sanguíneos como causa inicial da doença; fosse esse o caso, perguntava Charcot, qual seria então a causa da inflamação perivascular ? Com relação à patofisiologia da EM, raciocinou que, se a localização das placas (lesões) se correlacionava com os sintomas, a causa destes estaria na destruição dos envoltórios dos axônios que provocaria irregularidade na condução de sinais nervosos, citando os tremores como um exemplo. Charcot considerava Esclerose Múltipla uma forma primária de inflamação acometendo a neuroglia no cérebro e medula espinhal.

Charcot, tanto quanto os estudiosos de EM da atualidade, deu especial atenção à lesão axonal e seu papel na progressão secundária; deixou bem clara sua hipótese: o axônio é mais resistente à lesão inflamatória do que sua bainha de mielina, mas uma vez e finalmente ocorrendo lesão dele a doença passa a progredir permanentemente. É uma clara antevisão do que hoje se reconhece como mecanismo degenerativo na EM, mais operante e dominante na fase de progressão secundária (EM- SP).

Mais tarde elaborou comentários sobre o diagnóstico diferencial entre Esclerose Múltipla (agora claramente delineada em seus trabalhos) e outras doenças do Sistema Nervoso Central. O tremor (de intenção) na EM, apontou, era diferente do tremor (em repouso) da Paralisia Agitante. Esta última Charcot passou a chamar de Doença de Parkinson, em homenagem ao médico inglês James Parkinson que identificara essa enfermidade e a denominara Paralisia agitante; Charcot, com correção semiológica, discordava da existência de verdadeira paralisia nesses casos. Diferenciou também EM de Ataxia de Friedreich, sífilis do SNC, coreia e ataxias locomotoras. Destacou, acertadamente, a presença de episódios

intermitentes de sintomas, seguidos de períodos de melhora (surto e remissões), como uma das características da EM.

Em escritos e conferências posteriores Charcot deixou claro que a EM é mais comum em mulheres, começando geralmente entre 25 e 30 anos de idade. Negou a existência de hereditariedade e observou a ocasional relação entre infecções e traumatismos como desencadeantes da doença. As terapias utilizadas para EM no tempo de Charcot, todas por ele desacreditadas, incluíam: cloreto de ouro; fosfato de zinco; nitrato de prata; brometo de potássio; estricnina; arsênico; beladona; esporão do centeio; estimulação elétrica.

1.1.4 Relatos médicos relevantes de Esclerose Múltipla posteriores ao de J. M. Charcot

Désiré Magloire Bourneville (1840-1909): aluno de Charcot, foi o editor das *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière* (CHARCOT, 1872). Será sempre lembrado, também, por sua descrição clássica da Esclerose Tuberosa (Doença de Bourneville) com sua tríade clínica de epilepsia, retardo mental e alterações cutâneas e por seu ativismo humanista em favor do adequado tratamento das crianças com deficiências mentais. Fundou, em Paris, a primeira escola-dia com ensino especial para crianças deficientes, um exemplo logo seguido em todo o mundo; eram famosas suas sessões abertas ao público, todos os sábados, no Hospital Bicêtre, nas quais os auxiliares e cuidadores realizavam números de exercícios e danças ao acompanhamento de uma banda de música composta por epiléticos, retardados mentais, aleijados e espásticos; o trombonista tinha pernas de madeira.

Clifford Albutt, respeitado médico da Inglaterra Vitoriana, pioneiro do uso do oftalmoscópio (aperfeiçoado por von Helmholtz), foi o primeiro a descrever mielite aguda associada a neurite óptica, hoje em dia conhecida como Doença de Devic ou Neuromielite Óptica (ALBUTT, 1870).

William A. Hammond (1828-1900), como relata Murray (2009) escreveu o primeiro livro texto norte-americano de Neurologia : *A Treatise on Diseases of the Nervous System*, em 1871, no qual descreve casos de EM. Fundou a American Neurological Association e criou o Army Medical Museum (1862), mais tarde (1949) transformado no prestigioso Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Descreveu, em caso de EM, parestesias “em choque” associadas a lesão medular da zona de entrada das raízes posteriores: alguns anos mais tarde

Lhermitte melhor caracterizaria esse fenômeno, hoje conhecido como sinal de Lhermitte, embora seja de fato um sintoma.

William Moxton publicou em 1875 a mais abrangente, embora não a primeira, série de revisão de casos de EM em língua inglesa, incluindo ilustrações neuropatológicas. Em suas ilustrações denomina as lesões de *islets* (ilhotas), baseando-se no termo alemão *inselförmige Sklerose*, e chama a doença de Esclerose Insular, uma denominação também preferida por William Gowers e William Osler. Cita com abundância as referências de autores franceses e alemães, incluindo e destacando as de Charcot. Seu grande mérito foi o de chamar a atenção da comunidade médica de língua inglesa para a EM.

Edward Constant Séguin (1843-1898), nascido e educado em Paris, aluno de Charcot, Brown-Séquard e Louis Ranvier, foi o primeiro Professor de Neurologia dos EUA (New York, College of Physicians and Surgeons); descreveu casos de EM com detalhes da neuropatologia (MURRAY, 2009). Descreveu três casos de neurite óptica associada a mielite transversa, julgando ser essa associação mera coincidência; o crédito para o significado peculiar dessa associação foi atribuído a Eugène Devic em 1894, denominando-a Doença de Devic.

William Osler (1849-1919), influente clínico canadense do fim do século XIX, um dos fundadores e inspiradores do ensino médico baseado em acompanhar pacientes na enfermaria, foi também fundador da Faculdade de Medicina Johns Hopkins, tendo William Halstead e Harvey Cushing como colegas. Em seu clássico tratado *Principles and Practice of Medicine*, na primeira edição (1892) há apenas uma página e meia sobre EM e uma menção bizarra sobre raridade de alterações da sensibilidade e sobre instalação apenas tardia de disfunção esfínteriana; em edição subsequente (1910) já se conta 18 páginas sobre EM. Essas diferenças refletem a aquisição e sedimentação do conhecimento médico sobre o assunto nesse curto intervalo de tempo. São exemplos dessas aquisições: as observações de Uhthoff sobre as alterações do disco óptico, a exacerbação de alguns sintomas de EM pelo calor e a descrição por Babinski do *phénomène des orteils* (sinal dos artelhos) e seu significado nas lesões das vias motoras cerebrais e espinhais. Nas edições de 1910 em diante, EM já é apontada como uma das mais comuns enfermidades do Sistema Nervoso; a preponderância do sexo feminino ainda estava mal definida na literatura mundial. A confusão semiológica e diagnóstica entre EM e Doença de Parkinson, todavia, ainda pairava na literatura médica, pois

Osler mencionava que “casos similares” a EM eram vistos em mineradores de manganês, mormente no Chile; intoxicação por manganês é uma causa conhecida de parkinsonismo.

Byrom Bramwell (1847-1931) escreveu importante tratado sobre as doenças da medula espinhal; inicialmente descrevia EM como uma doença rara, mudando para a opinião oposta em posteriores escritos. Merece menção por ter sido um dos primeiros a chamar atenção sobre padrões geográficos de distribuição da EM, ao comparar casos descritos no norte da Escócia (maior prevalência) com casos descritos em New York (MURRAY, 2005, p. 187).

William Richard Gowers (1845-1915), acuradíssimo observador clínico e refinado pintor (ilustrava ele mesmo seus livros e expunha quadros na Royal Academy of Arts), está entre os admiráveis membros do período de fama e glória da neurologia britânica do fim do século XIX, dentre os quais Jackson, Russell, Ferrier e Horsley. Tudo anotava, tudo descrevia: dizem ainda muitos neurologistas britânicos que “*if you believe you have discovered something new, first look it up in Gowers*” [“se você acredita que descobriu algo novo, primeiro consulte (os escritos de) Gowers”]. Juntamente com Clifford Allbutt e S. Weir Mitchell, Gowers é reponsável pela introdução do uso do oftalmoscópio na rotina do exame neurológico. Em 1879 publicou a monografia *A Manual and Atlas of Medical Ophthalmoscopy* com ilustrações de sua própria autoria; aí, todavia, dedicou pouca atenção ao fundo de olho em EM, exceto ao declarar que o exame era difícil devido ao nistagmo do paciente, e que, na presença de ambliopia recente, o fundo de olho poderia estar inalterado; descrevia, então, o fundo de olho inalterado na fase aguda de neurite óptica retrobulbar por EM. Seu *A Manual of Diseases of the Nervous System*, publicado e reimpresso por quase cem anos desde 1888, trata de EM de modo sóbrio e isento, declarando ser desconhecida sua causa, não relacionada com sífilis ou outras “influências”.

Joseph-François-Félix Babinski (1857-1932), neurologista nascido e educado em Paris, de pais poloneses, discípulo dileto de Charcot, tem seu nome indelevelmente ligado à semiologia neurológica do dia-a-dia graças ao epônimo sinal de Babinski, para designar a resposta extensora patológica do reflexo cutâneo plantar, causada por “desordem permanente ou temporária do sistema piramidal, e descrita em curto artigo, em 1898 (*Du phémomène des orteils et de sa valeur sémiologique, La Semaine Médicale*) (WILKINS; BRODY, 1973). Quando jovem membro *junior* (*interne des hôpitaux*) no Salpêtrière, sob orientação de Vulpian e Corneil, publicou sua tese sobre Esclerose Múltipla em 1885 (BABINSKI, 1885),

na qual concentrou seus argumentos na ideia de inflamação e infiltração de linfócitos na placa de EM como mecanismo patogênico de lesão da mielina. Babinski não era bom desenhista como Charcot; suas ilustrações foram feitas por M. Karmomski, assistente de laboratório e as litografias por M. Nicolet. Embora muito respeitado, e com a proteção de Charcot - e provavelmente por essa razão - Babinski nunca conseguiu uma posição acadêmica. Charles Bouchard, inicialmente discípulo de Charcot, quando ascendeu a Professor passou a antagonizar a dominância de seu mestre, reprovando Babinski nos exames de *Agrégation*, em uma banca da qual o próprio Charcot fazia parte. Joseph Babinski construiu uma reputação crescente como neurologista, deixando também fama de impressionante “professor de beira de leito”. Morreu de doença de Parkinson, em Paris, em 23 de outubro de 1932.

Abraham Akerman (1908-1985). O renomado neurologista brasileiro da primeira metade do século XX, médico do jornalista Assis Chateaubriand (MORAIS, 1994) e do General Artur da Costa e Silva ambos vítimas de doença vascular cerebral, fôra aluno de Babinski em Paris (GASPARI, 2002). Akerman publicou, logo após sua graduação pela Universidade de Paris, juntamente com seu professor Alajouanine, artigo no qual relatam o caso de uma paciente de 39 anos, com diagnóstico já estabelecido de esclerose múltipla (ALAJOUANINE; AKERMAN, 1931). Apresentava deficit motor e sensitivo, de instalação aguda, no membro superior direito, caracterizado pela instabilidade dos dedos com movimentos involuntários, pseudo-atetóides, sobretudo na posição de mão estendida – em postura de juramento e olhos fechados. Sem nenhum tratamento, os movimentos regrediram em duas semanas. Esse sinal semiológico ficou conhecido como “mão instável atáxica de Alajouanine e Ackerman” (LEVY, 1999).

Pierre Marie (1853-1940), de família rica, graduou-se inicialmente advogado por imposição paterna, em seguida estudou medicina e passou a trabalhar com Charcot e Bouchard. Foi firme defensor da hipótese da origem infecciosa da EM. Dentre os casos que relatou, com início durante ou logo após uma doença infecciosa febril, alguns provavelmente eram exemplos de Encefalomielite Aguda Disseminada, doença desmielinizante quase sempre monofásica. Marie adotava com polêmico fervor a *teoria do germe*, então com vigoroso desenvolvimento após as descobertas de Koch, Pasteur e Lister; defendia também uma causa infecciosa para a maioria das epilepsias. Um século mais tarde, em nossos dias, persiste a hipótese de uma causa viral para EM e a possibilidade de se desenvolver uma vacina.

Wilhelm Uhthoff documentou, em Berlim, durante 7 anos, 100 casos de comprometimento ocular e visual em EM. Publicou detalhada monografia sobre a neuro-oftalmologia na EM, incluindo neurite retrobulbar, escotomas e alterações do fundo de olho (UHTHOFF, 1890; SELHORST; SAUL, 1995). Relatou a piora da visão provocada por exercício físico em pacientes com EM; não atentou para o papel da temperatura corporal, embora uma de suas pacientes relatasse deterioração da visão quando permanecia de pé junto a um forno quente. Essa piora dos sintomas de EM por aumento da temperatura corporal é chamada de fenômeno de Uhthoff. O interesse nesse fenômeno foi reavivado logo após a I Guerra Mundial, quando foi introduzido o modismo de tratamento por hiperpirexia induzida. A observação da piora neurológica de pacientes com EM foi tão consistente e reproduzível que ocasionou a criação do “teste do banho quente” (GUTHRIE, 1951; MALHOTRA; GOREN, 1981), durante o qual mais de 80 % dos pacientes demonstrava deterioração clínica. Hoje se sabe que o fenômeno de Uhthoff pode ser provocado por um chuveiro quente (WAXMAN; GESCHWIND, 1983), por banho de sol (AVIS; PRYSE-PHILLIPS, 1995), pelo uso de secador de cabelo (BRICKNER, 1950), por exercício físico (EDMUND; FOG, 1955) e até mesmo pelas mudanças circadianas normais da temperatura do corpo (BAKER, 2002; SCHEROKMAN *et al.*, 1985).

1.1.5 Primeiros relatos de Esclerose Múltipla no Brasil

Aluizio Marques, em Pernambuco, fez o primeiro registro de um caso de EM (MARQUES, 1923) em paciente com a forma clássica (tríade) de Charcot: paralisia espástica, tremor intencional, nistagmo e fala escandida.

Antônio AUSTREGÉSILO, pioneiro da Neurologia no Brasil, publicou em 1926 (MOREIRA, 2005), o primeiro estudo neuropatológico de Esclerose Múltipla na América Latina um caso com lesões das colunas posteriores.

1.1.6 Avanços no estudo de Patologia

James Walker Dawson (1870-1927), nascido na Índia e educado em Edimburgo, Escócia, merece destaque na história da Esclerose Múltipla. Seu trabalho notável representa, quase cinco décadas após o de Charcot, o próximo marco fundador do entendimento dessa doença. Dawson publicou, entre 1916-1918, estudo detalhado, clínico e histopatológico, de nove casos

de EM, um dos quais (o da criada de cozinha L.W., 28 anos) com evolução rápida até o óbito em menos de 3 anos. Sua série de casos abrangeu todo o espectro evolutivo da EM, desde casos agudos até os crônicos de longa sobrevivência, com estudo detalhado das alterações celulares das lesões em todas as suas fases evolutivas; incluiu discussão criteriosa e lúcida das teorias até então vigentes sobre a patogênese e etiologia da doença. Dawson descreveu a distribuição e os vários estágios das lesões de EM, inclusive aquelas que denominou “*shadow sclerosis*”, antes descritas por Marburg como “*Markschattenherde*” (MARBURG, 1906). Essas lesões, atualmente denominadas placas-sombra (*shadow plaques*) (FROSCH; ANTHONY; DE GIROLAMI, 2005), são placas nas quais os limites entre substância branca normal e comprometida não são bem circunscritos. Neste tipo de lesão algumas bainhas de mielina anormalmente adelgadas podem ser demonstradas, especialmente nas margens externas; tal fenômeno tem sido interpretado como evidência de perda parcial ou incompleta da mielina ou de remielinização pelos oligodendrócitos sobreviventes (PRINEAS; CONNELL, 1979).

O nome de Dawson é até hoje homenageado nos laudos de exames de imagem cerebral por Ressonância Magnética em secções sagitais, quando nos referimos aos “dedos de Dawson” para descrever a aparência alongada, em forma de chama de vela, das placas de desmielinização situadas de forma radial em torno do corpo caloso.

A partir dos estudos de Dawson, outras sete a oito décadas decorreram até novos conhecimentos serem acrescentados ao conhecimento da histopatologia da EM e suas correlações clínicas.

1.1.7 Evolução das pesquisas sobre EM (1920 a 1960)

a) Reunião de 1921 da *Association for Research in Nervous and Mental Diseases*

Chegou-se a alguns consensos mostrados no quadro 1, além de posicionamentos importantes, como: EM é uma doença inicialmente inflamatória, mais tarde degenerativa; EM não é um tipo de “esquizofrenia da medula espinhal”, nem as “placas de desmielinização resultam de tensões reprimidas” como defendia o eminente psiquiatra S.E. Jelliffe (JELLIFFE, 1921).

QUADRO 1 - Consensos da Reunião de 1921 da *Association for Research in Nervous and Mental Disease* (ARNMD) sobre Esclerose Múltipla (EM)

1	EM ocorre principalmente entre 20 e 40 anos de idade; ocasionalmente antes de 10 ou após 60 anos
2	Homem : mulher = 3 : 2
3	EM é uma doença comum do SNC
4	EM dura de 1 a 30 anos
5	Ocorre mais em artesãos
6	EM é mais comum no norte dos EUA e norte da Europa
7	EM não é familiar nem hereditária
8	EM é precedida por infecções agudas em 10 % dos casos; não tem associação com viroses da infância
9	EM não é causada por sífilis EM não é causada por trauma, mas pode ser desencadeada por trauma EM não é causada por tensões psicológicas reprimidas

b) A controvérsia do gênero:

Durante um século e meio a maioria dos estudos apontava para um predomínio de homens sobre mulheres. A única exceção, de grande relevância histórica, foi a série de Charcot, que relatou 2,5 mulheres para 1 homem; atribuíam seus resultados a um viés de seleção relacionado com o fato do Salpêtrière ter predominância de pacientes mulheres.

O quadro real, consensual em nossos dias, é o da predominância de mulheres (pelo menos 2 mulheres para 1 homem). Essas evidências foram levantadas inicialmente por Schumacher, que reportou ligeira preponderância de mulheres já em 1960 (SCHUMACHER, 1965). A explicação para tão longo período de erro reside em vários fatores, dentre os quais, sem dúvida, a maior procura de atenção médica pelos homens, associada à grande tendência dos médicos no século XIX e primeira metade do século XX em favor de diagnosticar “histeria” em mulheres, principalmente em casos de sintomas fugazes ou flutuantes.

c) A controvérsia da idade de início

Embora Charcot estabelecesse 40 anos como idade máxima para admitir o início de EM, mesmo em sua época, vários casos de início após os 50 ou 60 anos de idade já eram relatados por observadores confiáveis como Strümpell. É notório, nos dias de hoje, que EM pode ter início tardio, acima de 40 – 50 anos de idade.

d) A controvérsia do prognóstico:

A impressão inicial, no fim do século XIX e começo do século XX, era de prognóstico uniformemente sombrio, com morte em poucos anos; à época os paciente só eram diagnosticados em estágios avançados da doença (tríade de Charcot, por exemplo), gerando viés de seleção em desfavor dos casos iniciais e menos graves, que não eram diagnosticados. Faça-se a ressalva de que já Charcot chamava a atenção para a existência, talvez não rara, de *formes frustes*, de casos em forma recorrente – remitente inicial de EM. Só a partir da década de 1940 constatou-se, demodo definitivo, que a expectativa de vida de pacientes com EM é apenas levemente reduzida.

e) Acontecimentos relevantes (1940 a 1960):

A partir de 1933 foi desenvolvido em macacos o modelo experimental de doença desmielinizante auto-imune do SNC: Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) (RIVERS *et al.*, 1933; RIVERS; SCHWENTKER, 1935). Graças ao modelo da EAE muito se tem aprendido sobre reconhecimento de antígenos pelas células T e imunidade celular, sobre auto-imunidade em geral, bem como sobre os mecanismos básicos de lesão do tecido do SNC induzida por inflamação. De grande importância na compreensão da EM foi a demonstração de que a EAE pode ser transferida (LIPTON; FREUND, 1953) por mecanismo celular (PATERSON, 1960) e não pelo soro (CHASE, 1959).

Elvin Kabat (1914-2000) usando a nova técnica de eletroforese, descobre aumento de gamaglobulina G no líquido cefalorraquidiano (LCR) e demonstra a síntese intratecal de anticorpos na EM, reforçando a hipótese de que EM é uma doença inflamatória e autoimune (KABAT *et al.*, 1942). Em trabalhos posteriores descreve detalhes estruturais e as regiões determinantes de complementaridade dos anticorpos, fornecendo, assim, a base molecular para a criação de anticorpos monoclonais humanizados de uso terapêutico.

Publicada em 1955 a primeira edição do livro-texto sobre EM por McAlpine, Compston e Lumsden, baseado numa revisão de 1.072 casos, é o principal texto de referência sobre EM; a partir da primeira edição o termo *Multiple Sclerosis* (Esclerose Múltipla) passou a ser aceito em todos os países de língua inglesa. Foi McAlpine quem primeiro usou a frase “disseminadas no espaço e no tempo” para descrever as características múltiplas lesões do SNC com episódios de sintomas recorrentes.

John Kurtzke (1961) desenvolve a versão inicial de uma escala de incapacidade (Disability Status Scale – DSS) que passou a ser usada sistematicamente nos ensaios clínicos e terapêuticos em EM. Mais tarde essa escala foi expandida e modificada (KURTZKE, 1983), gerando a escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), usada até hoje em dia no acompanhamento de pacientes e nos ensaios terapêuticos em EM.

O sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*) ou proteínas MHC das células apresentadoras de antígenos (codificadas pelo grande grupo de genes chamado *Major Histocompatibility Complex* ou Complexo Principal de Histocompatibilidade) e sua associação com EM passou a ser estudado em pacientes com EM desde 1972 abrindo caminho para mais estudos imunológicos e genéticos (JERSID *et al.*, 1973).

1.1.8 Revisão da história das ideias sobre as causas e a epidemiologia da EM

Nos relatos antigos dos primeiros pacientes com provável EM, as causas apontadas eram sempre externas (ato de Deus, exposição a excessiva umidade, estresses da vida). Augustus d'Esté atribuiu seu borramento visual ao fato de ter reprimido as lágrimas no funeral de um amigo. Heinrich Heine julgava que pagava com “sífilis” pelos pecados da juventude. O médico de Margaret Gatty afirmou no *The Lancet* que sua doença fora causada pelo uso excessivo de ferramentas de jardinagem à maneira de um homem.

Nas descrições médicas iniciais pouca menção era feita a respeito das causas de EM; a associação ocasional com doença febril ou excesso de umidade era mencionada. Ollivier d'Angers mencionou a piora de um paciente quando tomava banhos quentes. Cruveilhier afirmou que a causa da doença de um paciente era a mesma das doenças reumáticas: supressão do suor. Outros fatores desencadeantes, como traumatismos e estresse persistem até nossos dias, sem fundamento e semnexo causal.

Novas evidências sobre possível causa foram acrescentadas por Rindfleisch em 1863 ao descrever a proeminente presença de vaso sanguíneo no centro da placa de EM. Até os dias de hoje persiste a teoria vascular; justificou o uso de anticoagulante warfarina por Tracy Putnam na década de 1950 e justifica o recentíssimo ressurgimento da “teoria da insuficiência venosa”, supostamente tratada por Zamboni *et al.*, (2009a, 2009b) de Ferrara, Itália, com inserção endovascular de *stents* nas veias jugulares ou ázigos.

Pierre Marie, em 1895, foi o primeiro firme defensor de uma causa infecciosa para EM; afirmava que inúmeros organismos infecciosos poderiam agir como “iniciadores”.

Heinrich Oppenheim (1887) foi firme defensor de uma causa tóxica ambiental, exógena, às vezes ocupacional, tais como chumbo, mercúrio, manganês, cobre, zinco, monóxido de carbono ou cianetos.

Causas ocupacionais (tóxicas ou infecciosas) foram apontadas com ênfase no século XIX. Foram presumidas associações de EM com ocupações como: carpinteiro; ferreiro; fazendeiro; trabalhadores que lidam com chumbo, fósforo, cobre ou corantes de anilina; ocupações que obriguem o trabalhador a exposição prolongada à água ou umidade. Houve alegações não confirmadas de que trabalhadores que lidam com carneiros portadores de Ataxia enzoótica (*swayback disease*) contrairiam EM (CAMPBELL *et al.*, 1947). A ataxia enzoótica é uma doença demielinizante de carneiros, associada a deficiência de cobre, que cursa com incoordenação, tremor, cegueira e paralisia espástica.

A hipótese de uma causa exógena, tóxica ou lítica, afetando a mielina, voltou a ganhar força principalmente por influência de Otto Marburg, que julgava que uma toxina mielintóxica causava lesão à fração de lecitina da mielina (MARBURG, 1906). Charles Dawson (1916) também favorecia a hipótese patogênica de uma substância mielintóxica em EM. Falsas pistas, engendrando fugazes esperanças; nunca faltaram na história da EM: em 1931, por exemplo Brickner (1931) anunciou haver encontrado uma “enzima lipolítica” no plasma de pacientes com EM; seus achados não foram reproduzidos.

Um resumo sensato do conhecimento e das hipóteses sobre a etiologia e patogênese da EM vigentes até a década de 1930, foi feito por Lewellys Barker, sucessor de William Osler na Johns Hopkins, quando Osler assumiu o posto de *Regius Professor* em Oxford: “ se esclerose múltipla é uma doença devida a um única causa que age cedo na vida, poderia ser devida a alguma infecção específica, mas as evidências disponíveis são fortemente contra qualquer das infecções que conhecemos, contra intoxicação (orgânica ou inorgânica) e contra influências elétricas, térmicas ou traumáticas” (BARKER, 1922). Ganharam força, a partir de então, as teorias infecciosas e imunológicas da EM.

A próxima listagem analítica das teorias sobre as causas da EM foi publicada no tratado de McAlpine *et al.* (1955), incluindo, em ordem cronológica: teoria da displasia da glia de Strümpell-Müller; teoria da toxina antimielina de Marburg; teorias infecciosas; teorias vasculares (trombose ou vasoespasmo); teorias alérgicas; teorias bioquímicas. O postulado dominante, em 1955, era o de EM como uma doença primária da oligodendróglia, talvez induzida por hipersensibilidade ou alergia, com causa não puramente genética, mas ligada a uma predisposição geneticamente determinada, acoplada a um fator exógeno. Ganha força, a partir dessa época, a hipótese geral e abrangente de EM como uma condição iniciada por um

gatilho viral que desencadearia uma sequência de eventos imunológicos em uma pessoa geneticamente predisposta. A percepção de mecanismos imunológicos na patogênese da EM teve início com a criação de modelo animal de desmielinização auto-imune monofásica acima referido (RIVERS *et al.*, 1933; RIVERS; SCHWENTKER, 1935); seguiram-se as descobertas de Kabat *et al.* (1942), de elevação da gamaglobulina no LCR de pacientes com EM, mais tarde identificada como anticorpos produzidos no SNC. Na década de 1960 expandiu-se o conhecimento bio-médico sobre os mecanismos imunológicos de reação do corpo contra antígenos externos e contra seus próprios tecidos, como se estranhos fossem: conceito de autoimunidade.

1.1.9 História das hipóteses de causas infecciosas em Esclerose Múltipla

1ª parte: Investigações e Hipóteses iniciais (até 1960)

Esta é a área mais controvertida das pesquisas sobre EM. A polêmica tem início com a firme convicção de Pierre Marie (aluno e sucessor de Charcot na cátedra de Neurologia da Universidade de Paris), no fim do século XIX, sobre causas infecciosas diversas para a EM, com possibilidade de se desenvolver uma vacina no futuro; já os neurologistas ingleses da mesma época, como William Gowers, argumentavam que infecções apenas agravavam a doença, mas não a causavam.

No século XX, até a época da II Guerra Mundial, era comum usar tratamento anti-sífilis nos pacientes com EM, muito embora a etiologia sífilítica já estivesse descartada (MCDONALD, 1983).

As descobertas da etiologia e alguns tratamentos para diversas infecções (tuberculose, sífilis, cólera, pneumonia, raiva), na primeira metade do século XX, suscitaram, em paralelo, tentativas de adotar esses tratamentos para pacientes com EM; alegava-se que talvez EM fosse uma forma aberrante de alguma dessas infecções (sífilis ou tuberculose, por exemplo). Os comentários dos próximos parágrafos mostram como são transitórias as “verdades” médicas.

Entre 1913 e 1923 esteve em voga a teoria da espiroqueta causadora da Esclerose Múltipla. Inúmeros relatos de transmissão de EM para coelhos e cobaias, mediante inoculação do soro ou LCR de humanos portadores de EM causaram excitação e falsas esperanças. O auge da excitação ocorreu com as publicações de Kuhn e Steiner (1917) que não só alegaram haver produzido EM típica em coelhos, inoculando-os com LCR de pacientes com EM, como proclamaram haver isolado o agente causador, por eles denominado *Spirocheta*

myelophthora. Durante os próximos 30 anos muitos estudos foram feitos para demonstrar a falácia desses experimentos e a natureza de artefato da “espiroqueta”, a qual foi “relatada” e “avistada” até a década de 1950!

Entrementes, outro “agente etiológico”, desta vez um possível vírus, foi descrito no prestigioso *Lancet* em artigo de Kathleen Chevassut, que trabalhava sob a supervisão do neurologista e *consultant*, muito em moda em Londres, Sir James Purves-Stewart; no mesmo número do *Lancet*, Purves-Stewart publica outro artigo no qual não só dá nome ao vírus (“*Spherula insularis*”) como também anuncia que produzira uma vacina autóloga que já havia testado com sucesso em 128 casos de EM (CHEVASSUT, 1930; PURVES-STEWART, 1930). Entre a incredulidade da comunidade neurológica mundial e o sensacionalismo da imprensa, uma avaliação independente dos estudos de Chevassut, encomendada pelo Medical Research Council, realizada por Arnold Carmichael (do National Hospital, Queen Square) é apresentada em reunião da Royal Society of Medicine em janeiro de 1931, quando todos os achados da pesquisa são desacreditados (CARMICHAEL, 1931). O vírus cultivado, constatou-se mais tarde, era o da pleuro-pneumonia bovina, possivelmente fraudulentamente introduzido por Chevassut. A despeito de tudo isso, até 1935, 550 pacientes haviam sido tratados com a “vacina” Purves-Stewart (MURRAY, 2005).

Em 1957 ocorre nova controvérsia em torno do achado de espiroquetas em pacientes com EM (ICHELSON, 1957). Após outro período de controvérsia e de estudos positivos e negativos, veio o importante estudo negativo de Kurtzke (KURTZKE *et al.*, 1962). As espiroquetas encontradas nas culturas e lâminas eram contaminantes do meio de cultura de soro animal ou, mais provavelmente, espiroquetas saprófitas das úlceras de decúbito dos pacientes. Sem embargo de todas essas evidências, em 1987 Gay e Dick publicaram a sugestão de a espiroqueta *Treponema denticola* ser a causa de EM. Desde então, menção a espiroquetas surgiu apenas na imprensa leiga europeia, até a década de 1990.

Em 1960, mais uma falsa pista infecciosa, desta feita no relato de uma *Rickettsia* causadora de EM, por Le Gac (1960); embora esses estudos não tenham sido confirmados, durante vários anos foi popular a “terapia de Le Gac” baseado no tratamento para rickettsiose.

Uma página vergonhosa da história da EM envolveu o eminente neurologista alemão Georg Schaltenbrand, que treinara com Harvey Cushing e Pearce Bailey nos E.U.A. antes de se estabelecer na clínica universitária de Würzburg. Schaltenbrand conduziu, na Alemanha nazista, durante a II guerra mundial, experimentos de transmissão da EM em humanos, tentando estabelecer uma etiologia viral (SHEVELL; EVANS, 1994). Schaltenbrand assumira que tinha induzido uma doença similar a EM em macacos mediante

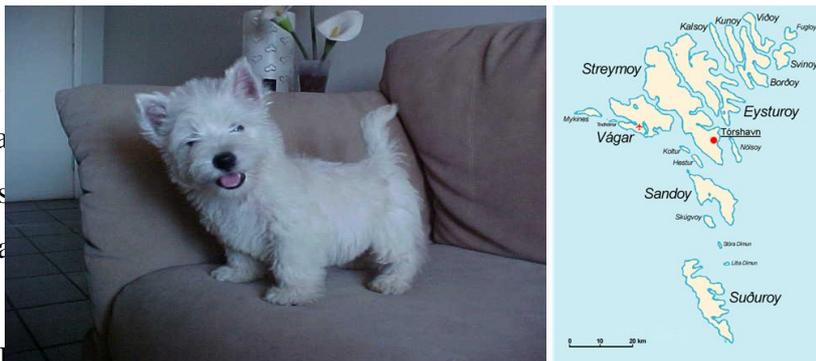
injeção intracisternal de líquido (LCR) de pacientes com EM. Seu próximo passo seria testar se o LCR dos macacos poderia induzir EM em humanos. Com a justificativa de que os experimentos seriam realizados em *verblödete Menschen* (homens imbecilizados ou indivíduos dementes); quatro indivíduos dementes receberam injeção intracisternal de LCR de macacos que sofriam de encefalomielite espontânea, e seis indivíduos receberam injeção intracisternal de LCR de macacos que haviam previamente recebido injeção de LCR de pacientes com EM. Nunca foi induzida EM, mas, como pleocitose líquórica foi observada, os experimentos foram continuados; 45 indivíduos foram injetados ao todo. Parte da documentação desse terrível episódio está desaparecida. Em revisão sobre a perversa natureza antiética desses experimentos, Shevell documentou também a participação ativa de outro eminente neurologista alemão, Julius Hallervorden, em programas de eutanásia da Alemanha nazista durante a II guerra mundial (SHEVELL, 1992). Como justa reação da comunidade médica mundial a esses fatos, a enfermidade metabólica que acomete os gânglios basais, antes conhecida como Doença de Hallervorden-Spatz, é agora denominada Degeneração pigmentar do globo pálido ou Deficiência de patotenato quinase 2 (PANK2).

2ª parte: Investigações virológicas a partir de 1960

A partir da década de 1960 as atenções se voltaram com vigor para detectar uma etiologia viral da EM. Em 1962 foi relatada por Adams e Imagawa elevação modesta de títulos de anticorpos anti-sarampo no LCR e soro de pacientes com EM. Essa informação, aliada ao conhecimento da Pan-encefalite esclerosante subaguda (*SSPE = Subacute Sclerosing Panencephalitis*) da criança como uma doença causada pelo vírus do sarampo, levou John M. Adams, Professor de Pediatria na UCLA (Universidade da Califórnia em Los Angeles) a sugerir que EM seria uma doença adquirida na infância (“*scars of childhood*”) (ADAMS, 1977). Como nessa mesma época estava sendo introduzida a vacina contra sarampo, vigorou, por algum tempo, a esperançosa especulação de que, 20 a 30 anos mais tarde, se veria drástica queda na incidência de EM. Decorridos mais de 30 anos, todavia, o que se observa hoje em dia é um provável aumento, e não diminuição da incidência de EM. Na verdade, o aumento de títulos de anticorpos contra inúmeros vírus, em pacientes com EM, é provavelmente um epifenômeno. A lista de vírus, sempre crescente, já incluía em 1986, afora o vírus do sarampo: influenza tipo C, herpes simplex, raiva, paramixovirus, parainfluenza 3, parotidite, varicela-zoster, vacínia, rubéola, vírus Epstein-Barr, e vários adenovirus (LARNER, 1986).

As evidências epidemiológicas a favor de uma causa ambiental para EM têm também favorecido a hipótese viral; reforço a esta hipótese resultou de estudos de migração e de famílias, os quais sugeriam, como causa de EM, a exposição prolongada a um fator ambiental no início da adolescência. Populações de áreas de alta prevalência, ao migrarem para áreas de baixa prevalência, desenvolvem, com o passar dos anos, comportamentos diferentes quanto à incidência e prevalência de EM: pessoas com idade superior a 15 anos manifestaram a doença com incidência e prevalência idênticas às aquelas observadas em sua área de origem, enquanto aquelas com idades menores desenvolveram EM com a incidência e prevalência da área para onde haviam migrado. A etiologia viral da EM pareceu uma explicação lógica para o surgimento de uma epidemia pontual (24 casos) de EM, que durou entre os anos 1943 e 1960, nas ilhas Faroé (ou Faroé), arquipélago dinamarquês do atlântico norte (62° de latitude norte, 7° de longitude oeste) onde não havia nenhum paciente portador da doença antes da ocupação militar britânica ocorrida de 1940 a 1945, durante a IIª Guerra Mundial. Aparentemente os invasores introduziram algum fator infeccioso ou tóxico que, após período de incubação, fez desenvolver a doença na população nórdica nativa, geneticamente predisposta. Um vírus candidato (COOK; DOWLING, 1978) foi proposto: o vírus da “indisposição canina” (*canine distemper*), o qual teria sido introduzido pelos cães de estimação trazidos por oficiais ingleses durante a ocupação (Figura 1).

Figura 1 - Cão da raça West Highland White Terrier. Uma das raças de pequenos cães de origem escocesa suspeitos de introduzir o *distemper* canino nas ilhas Faroé.



inexistia
epidemia
nas ilhas
Alimenta
possível
canino. Por

O *distemper* canino
o responsável pela
a prevalência de EM
ina era endêmica?
1980) relataram uma
epidemia de *distemper*
alta prevalência em

regiões da Islândia onde nenhum caso de *distemper* tinha ocorrido nos últimos 70 anos (NATHANSON; PALSSON; GUDMUNDSSON, 1978); tampouco a eliminação dos cães de Reykjavík reduziu a alta prevalência de EM daquele local. Estudos posteriores negaram definitivamente a associação entre pequenos animais de estimação e EM (SYLVESTER; POSER, 1979).

Algumas semelhanças entre a epidemiologia da poliomielite e EM levaram Poskanzer, Shapiro e Miller (1963) a formular o conceito de que o vírus que causa ou

desencadeia EM deveria ser mais comum onde a doença era mais rara, uma vez que a exposição cedo na vida da criança exerceria, como no caso da poliomielite, um efeito protetor. Somente se a exposição ao vírus ocorresse após a puberdade poderia o indivíduo, mais tarde, desenvolver EM. Assim, a migração de uma área de baixa incidência para uma área de alta incidência não aumentaria as probabilidades de desenvolver EM, pois a pessoa já estaria imune; inversamente, se a migração ocorresse de uma área de alta incidência para uma área de baixa incidência, aumentaria o risco de desenvolver EM. Muito embora os poliovírus comprovadamente não tenham relação com EM, essa linha de argumento ainda é válida em nossos dias com relação a outros fatores virais e na interpretação de estudos de migração.

O conceito de infecção por vírus lento foi desenvolvido na década de 1960, inicialmente nos estudos de Sigurdsson, um veterinário islandês, que primeiro demonstrou essa infecção em carneiros com *visna* e *scrapie* (SIGURDSSON, 1954; SIGURDSSON; PALSSON; GRIMSSON, 1957). Seguiram-se os estudos de Gajdusek, Gibbs Jr. e Alpers (1966) que formularam o conceito de doença neurológica humana por um vírus lento que podia infectar células e causar doença após um longo período de incubação; foi comprovada experimentalmente a transmissão de *kuru* e da Doença de Creutzfeldt-Jakob. Seguindo sugestões do próprio Gajdusek, Sibley e outros pesquisadores, após seis anos de experimentos de inoculação (SIBLEY; LAGUNA; KALTER, 1980) de animais, chegaram à conclusão, de que Esclerose Múltipla não é uma doença transmissível. Em nossos dias, assumimos, como fez Gowers há um século, que o papel de um vírus em EM, se existe, é provavelmente o de gatilho-desencadeador, e não de causa.

Em 1972 o *National Institutes of Health* (NIH) juntamente com a *National Multiple Sclerosis Society* (E.U.A.) financiaram com 10 milhões de dólares um sofisticado projeto de busca da causa ou gatilho viral da EM, incluindo exame de espécimes frescos de necropsias e experimentos de transmissão em chimpanzés, roedores e embriões de ave; quase 30 anos mais tarde os resultados negativos foram publicados (GILDEN *et al.*, 1996).

Os estudos de antecedentes infecciosos em pacientes que desenvolveram Esclerose Múltipla (MARRIE *et al.*, 2000) ou de agentes virais ou bactérias suspeitos de desencadeá-la (HUNTER; HAFLER, 2000), até o fim do século passado, geram impressionante lista; os agentes etiológicos candidatos, respaldados por mais razoavelmente convincente documentação, até o presente, estão destacados a seguir:

- Sarampo
- Vírus Epstein-Barr (EBV) (BRAY *et al.*, 1983; LARSEN; BLUMER; BRAY, 1985).

- Rubéola
- Parotidite
- HSV
- HVZ (ROSS *et al.*, 1999)
- HHV-6 (CHALLONER *et al.*, 1995; NOSEWORTHY, 1999)
- Virus do *distemper* canino
- Virus de Marek SV5
- Virus JC
- Retrovirus animais
- Retrovirus humanos
- HTLV-1
- Clostridium pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae

Importante estudo populacional, resultante de uma enquete nacional sobre EM realizada na França, foi publicada por Kurtzke Delasnerie-Lauprêtre e Wallin (1998) e fornece argumentos para as teorias atuais da patogênese da EM. Dentre 7.500 franceses que responderam, foram identificados 260 pacientes com EM nativos do norte da África, a maioria da Argélia, emigrados para a França ao fim da guerra argelina de independência, em 1962; esse subgrupo apresentava uma taxa de prevalência 1,54 vezes maior que a da França e já morava na França há 13 anos em média. Foi presumido que os pacientes que desenvolveram EM após pelo menos 1 ano de imigração teriam “adquirido” EM na França. A síntese da hipótese é: EM é predominantemente uma doença ambiental adquirida após a infância, requerendo exposição prolongada, seguida de longo período de incubação; é provavelmente causada por uma infecção desconhecida, persistente, comum e ubíqua, capaz de desencadear EM apenas em uma minoria das pessoas infectadas.

Conforme a hipótese do mimetismo molecular (*molecular mimicry*) (EBERS, 1999), antígenos virais teriam, em algumas regiões de sua superfície, sequências de configuração molecular semelhantes às de antígenos de tecidos normais, como a mielina; se células T imunologicamente ativadas forem expostas a esses antígenos virais, poderiam atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) de indivíduos geneticamente predispostos e em seguida, por confundirem o antígeno miélinico com o antígeno viral (ambos partilham o mimetismo molecular) danificariam a mielina no SNC e desencadeariam uma resposta inflamatória.

Menção deve ser feita de cogitações sobre a possibilidade de EM como uma doença por príons (“*proteinaceous infectious particle*”). Não há estudos indicativos dessa possibilidade, ao contrário do que se tem especulado sobre doença de Parkinson, por exemplo. Stanley Prusiner, neurologista, prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1997, principal criador da ideia dessa nova categoria de doença, que pode ser hereditária, infecciosa ou esporádica, não inclui EM em sua lista de doenças possivelmente priônicas (LORBER, 1999).

1.1.10 História dos estudos de epidemiologia da Esclerose Múltipla

Desde os escritos hipocráticos os médicos observavam que as doenças se distribuía de modos diferentes, dependendo da região ou do país, de regiões urbanas versus regiões rurais, de regiões no litoral versus nas montanhas; ou as doenças acometiam de maneiras diferentes pessoas de certos grupos étnicos ou níveis sociais. O conceito de uma geografia médica das doenças passou a ser adotado a partir dos trabalhos de Friedrich Schnurrer, que publicou em 1827 o primeiro *mapa mundi* com distribuição de doenças.

Os relatos sobre EM acompanharam as noções dos médicos em cada época, traduzindo inicialmente a falta de conhecimento sobre a doença. Em todo caso, no fim do século XIX, Esclerose Múltipla já era reconhecida como uma das doenças neurológicas mais comuns em centros hospitalares da França, Alemanha, Áustria e Estados Unidos. Uhthoff (1890) por exemplo, coletou 100 casos em 7 anos nos hospitais e clínicas de Berlim.

Já em 1922, um levantamento sistemático da frequência de EM em recrutas da Iª guerra mundial nos EUA, Davenport (1922), indica maior incidência em pessoas de ancestrais suecos ou finlandeses e de origem urbana. Em um levantamento feito na Suíça, Bing e Reese (1926) mostraram maior prevalência de EM nos cantões germânicos do norte do que nos cantões predominantemente franceses ou italianos do sul.

A partir de 1950 foram realizados estudos sistemáticos para mapear a distribuição geográfica da EM. As impressões iniciais sugeriam uma incidência crescente de EM, já então reconhecida como doença neurológica comum; isso refletia, todavia, não um aumento da doença, mas maior conhecimento dela por parte dos médicos e redução dos diagnósticos de neurosífilis e de histeria.

Outro período de aparente incremento da incidência e prevalência de EM tem sido observado nos últimos 20 anos em virtude da incorporação da imagem por RM como critério diagnóstico, e de maior facilidade de acesso de várias populações do mundo a atendimento

neuroológico e a RM como foi o caso na África do Sul (ROSMAN; JACOBS; VANDERMERWE,1985).

O primeiro estudo comparativo de mortalidade por EM em um certo ano, com dados de várias partes do mundo, foi apresentado por Charles Limberg, em Nova Iorque (LIMBERG, 1950). A tabela 1, adaptada da publicação original, já sugere possível correlação entre prevalência (estimada pela mortalidade) e temperatura média anual e latitude. Nesse trabalho pioneiro já são inseridos mapas ilustrativos do gradiente norte-sul de prevalência nos EUA e na Itália (MURRAY, 2005).

Tabela 1 - Mortalidade por Esclerose Múltipla em alguns países, nos anos especificados

País	Cidade e Temperatura média anual (°F)	Ano	Mortes por EM por 100.000 habitantes
Canada	Montreal 42	1944	2,3
Escócia	Glasgow 47	1945	3,7
Inglaterra e Gales	Londres 50	1945	2,3
Holanda	Amsterdã 50	1940	2,0
Estados Unidos	New York 52	1945	1,1
Nova Zelândia	Christ Church 53	1942	1,5
Austrália	Melbourne 58	1945	1,2
Itália	Roma 60	1942	0,5
Venezuela	Caracas 67	1945	0,1
Egito	Alexandria 70	1940	0,1
Hong Kong	Hong Kong 72	1936	0,0
Tanzânia	Dar-Es-Salaam 79	1936	0,0
Nigéria	Lagos 80	1938	0,0
Cingapura	Cingapura 81	1935	0,2

Fonte: adaptada de LIMBERG , 1950

Leonard Kurland criou um marco do conhecimento sobre epidemiologia da EM, nos EUA e no mundo, desde sua tese de doutoramento em Saúde Pública na Johns Hopkins University, em 1951 (KURLAND, 1952). Um dos mais longos estudos (1905 a 1985) sobre incidência de EM foi o realizado com os confiáveis dados do Olmstead County, no norte dos EUA, cuja população é acompanhada desde o início do século XX pela Mayo Clinic; foram identificados 208 casos incidentes (57 homens e 151 mulheres) (MURRAY, 2005, p. 269).

A distribuição geográfica peculiar da EM no mundo tem sido bem documentada desde 1950. A prevalência de EM aumenta com o aumento da latitude geográfica, para o norte ou para o sul do equador. Isso se observa tanto na Europa, hemisfério norte (BEHREND, 1969), como no hemisfério sul; assim mostram os estudos da Austrália (MCCALL *et al.*, 1968) e da Nova Zelândia (HORNABROOK ,1971). Na Nova Zelândia a prevalência de EM - em não maoris - é maior na ilha do sul do que na ilha do norte. A distribuição

geográfica acima e abaixo do equador apresenta um gradiente parabólico, ou seja, cresce à medida que aumenta a latitude, mas reduz-se ou chega a zero nos extremos norte ou sul de latitude. A observação do gradiente norte de prevalência de EM levou à hipótese de que intolerância ao gluten explicaria essa distribuição geográfica da EM na América do Norte, já que as populações do norte (Winnipeg, Canadá) se alimentariam predominantemente com trigo, ao passo que as populações do sul (New Orleans, EUA) teriam o milho (e menos trigo) como cereal componente de suas dietas (SHATIN, 1963). Essa informação foi incorporada a várias das inúmeras dietas propagadas para tratamento da EM, como a dieta sem glúten (*gluten free diet*) de MacDougall. Outra hipótese, também fundada em evidências epidemiológicas e na geografia, foi a de deficiência de uma hipotética “vitamina EM” que estaria contida em verduras, peixes e certas carnes de caças (CARLYLE, 1997). Presentemente, postula-se o papel patogênico da deficiência de vitamina D em regiões com menor exposição anual à radiação solar, cuja curva coincide com a da prevalência de EM no mundo. A observação de que o pre-tratamento com 1,25-dihidroxi-vitamina D pode prevenir Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE) tem sido objeto de estudos.

A maior prevalência de EM em algumas regiões do mundo vem sendo documentada, desde as primeiras décadas do século XX, em países do norte da Europa (DAVENPORT, 1922; MCALPINE, 1946) e no norte dos E.U.A. (STEINER, 1938; ULLET, 1946; BULMAN; EBERS, 1992). Uma das regiões do mundo com mais alta prevalência de EM é a Escócia, especialmente suas ilhas Orkney e Shetland onde se encontrou prevalência de **309/100.000**, comparada com 100/100.000 no sul da Inglaterra (SHEPHERD, 1979).

Merecem especial atenção e detalhamento os estudos de migração, sem embargo das limitações próprias dos estudos de populações. A primeira pergunta dos estudos epidemiológicos de migração em EM é: quais os riscos da pessoa não portadora de EM desenvolver EM ao migrar de uma área de alto risco para uma área de baixo risco? A migração de uma área de alto risco para uma de baixo risco, como migrar do norte da Europa para a África do Sul (DEAN, 1967; KURTZKE; DEAN; BOTHA, 1970) ou do norte para o sul dos EUA (ALTER; OKIHIRO, 1971) é associada com redução do risco de EM somente se a migração ocorrer na infância. Esses dados dão força ao conceito segundo o qual a idade de risco para desenvolver EM em consequência de exposição a um fator ambiental é de menos de 15 anos.

Os estudos realizados em Israel por Alter *et al.* (1962) convenientemente provaram que a distribuição geográfica de EM no mundo não é um artefato. Foram documentadas diferentes prevalências, dependendo da região de origem do imigrante.

Imigrantes oriundos da Europa tinham taxas de EM mais altas do que as de imigrantes de países da África ou Ásia; imigrantes oriundos dos EUA ou do Canadá apresentaram taxas altas de EM, similares às das provenientes do norte da Europa. Os nativos de Israel apresentavam taxas de EM similares às dos imigrantes europeus. Ficou demonstrado que migração para Israel a partir de uma área de baixo risco (como norte da África, por exemplo) era associada com um risco maior de EM somente se a migração ocorresse antes da adolescência. Ademais, foi documentado que os filhos de imigrantes oriundos daquelas áreas de baixo risco para EM passavam a apresentar um risco alto, similar ao dos imigrantes europeus e americanos; essa observação implica fortemente um fator ambiental. É curioso notar que, nesses estudos, a curva de distribuição da quantidade de gordura animal na dieta seguiu a mesma curva parabólica da distribuição de prevalência de EM para o norte e para o sul do equador.

O papel dos ancestrais escandinavos como fator de risco para EM tem sido observado desde o século XIX. Esse fator foi também observado pelos estudos de Bailey (1922) em sua investigação de soldados após a I guerra mundial.

Poser (1994b) defende a teoria de que a distribuição da incidência de EM na Europa e populações do Mediterrâneo pode ser rastreada retrospectivamente até as migrações e invasões Vikings, há 1.000 anos. Argumenta que os mais altos índices de prevalência de EM são verificados na Islândia, Escandinávia e Ilhas Britânicas, além dos países colonizados pelos habitantes daqueles ou seus descendentes, a saber, Estados Unidos da América do Norte, Canadá, Austrália e Nova Zelândia. Daí a sugestão de que os Vikings foram responsáveis por disseminar a suscetibilidade genética à doença naquelas áreas, bem como em outras partes do mundo. Os Vikings saquearam e invadiram a maioria dos países da Europa, e estabeleceram colônias na Normandia, na Sicília e no sul da Itália; faziam intercâmbio comercial com os árabes ao longo das rotas de rios para o Cáucaso e para o mar Negro e o mar Cáspio; penetraram até a Pérsia e a Índia; provavelmente foram até a China. Também migraram rumo leste e estabeleceram o estado Russo inicial. Sob o nome de Varangianos tornaram-se parte do exército de Bizâncio e participaram de todas as atividades militares do Império Bizantino. Participaram das Cruzadas. O império Mongol tinha em seu exército regimentos de russos de origem escandinava (viking) que participaram das invasões mongóis do leste da Europa. Considerando o generalizado costume, no início da Idade Média, de capturar, manter ou vender mulheres e crianças, além do mercado de escravos homens, fica claro como poderá ter se processado a disseminação genética dos Vikings e sua

“suscetibilidade genética“ à Esclerose Múltipla. Assim, a distribuição geográfica-ambiental da EM representaria sobretudo as rotas migratórias de ancestrais Vikings.

Davenport (1922) observou um fato que foi confirmado mais de 60 anos mais tarde por Sutherland (1983). Há maior risco de EM na Escócia em pacientes de ancestrais nórdicos do que naqueles de ancestrais celtas.

Outros estudos no Reino Unido mostram correlação entre HLA-DR2 e outros marcadores de suscetibilidade genética em europeus do norte (SWINGLER; COMPSTON, 1986).

Deve ser mencionado como exemplo de inventividade falaciosa o estudo epidemiológico realizado na Nova Zelândia (SKEGG *et al.*, 1987) que consistiu em computar o número de pessoas com sobrenomes iniciados em Mac ou Mc (denotando ancestrais escoceses), nas listas telefônicas de todo o país, correlacionando então a incidência de EM com essa presumida ancestralidade escocesa; de fato, nesse estudo, demonstrou-se maior risco de EM nas comunidades com mais residentes com presumíveis ancestrais escoceses. Em 1990, estudo de populações a partir dos catálogos telefônicos de Glasgow e Belfast mostrou que tal critério de sobrenome não discernia nórdicos de celtas (COMPSTON, 1990).

Acréscimo importante ao argumento da predisposição genética, ligada a ancestralidade de escandinavos, foi o trabalho de Ebers *et al.*, (1986) com estudo de concordância em gêmeos.

A existência de nichos populacionais com prevalência atípica de EM, discrepantes do resto da população da mesma região (expostos todos, supostamente com mesma intensidade, aos mesmos fatores de risco ambientais), é atribuída a isolamento genético determinado por razões sociais ou históricas, ou a fatores genéticos ligados à raça; isso aconteceria tanto para populações com excessiva representação dos gens de suscetibilidade a EM (e.g. os habitantes das ilhas escocesas Orkney e Shetland, com alta prevalência de EM) quanto para populações com exclusão ou sub-representação daqueles genes e menor prevalência de EM (e.g. as comunidades hutteritas dos EUA e Canadá, os maoris da Nova Zelândia, aborígenes da Austrália, indígenas das américas). A ilha da Sardenha, ao sul da Córsega, no Mediterrâneo, apresenta pequena província montanhosa com prevalência peculiarmente alta de EM, discrepante do resto da Itália e do gradiente norte-sul do restante da Europa (GRANIERI *et al.*, 2000). A população dessa região apresenta isolamento genético em relações a vários povos invasores, por muitos séculos .

Quanto à menor prevalência de EM em negros, hispânicos e asiáticos, parece haver um processo mais complexo de interação entre fatores genéticos-raciais e fatores

ambientais. Por exemplo, o aumento do risco de EM em populações negras nativas africanas que migram para os EUA se correlaciona com a extensão com a qual genes caucasianos são introduzidos na comunidade negra (COMPSTON, 1990). Os genes (um deles é codificado na região MHC classe 2; o outro determina rearranjos no receptor de células T) que aumentam o risco de EM em populações brancas também codificam para produtos envolvidos na resposta imune contra antígenos virais extrínsecos (COMPSTON, 1986; OKSENBERG *et al.*, 1988, 1990; SEBOUN *et al.*, 1989). Portanto, na discussão sobre suscetibilidade genética para Esclerose Múltipla, o papel de gatilhos virais ambientais necessariamente entra com destaque, tornando até certo ponto circular o debate entre predisposição genética e exposição ambiental (“*race or place*”).

Um argumento a favor da preponderância das influências ambientais sobre as influências genéticas resultou da observação de que a prevalência de EM em crianças nascidas na Inglaterra, de pais imigrantes do Caribe, África e Ásia, era similar à prevalência de EM na população local inglesa (ELIAN; NIGHTINGALE; DEAN, 1990).

A história da EM no Japão merece pequeno comentário à parte. Até 1950 prevalecia a opinião de que EM era uma doença rara, virtualmente inexistente no Japão, conforme o Prof. Miura, que estudara com Charcot. Entre 1950 e 1975, a doença foi mais profundamente estudada, com levantamentos de incidência, prevalência e características clínicas; a prevalência foi inicialmente calculada em até 4/100.000 habitantes, sem gradiente norte-sul (KUROIWA *et al.*, 1975; KUROIWA, 1977; KUROIWA; SHIBASAKI; IKEDA, 1983).

Os estudos de agrupamentos ou aglomerados (*clusters*) de casos de EM têm sido fonte frequente de apressadas conclusões sobre a causa da doença com base em falaciosas correlações estatísticas; tais “achados” não raramente dão origem a “tratamentos” para a doença. Exposição ao chumbo foi incriminada como causa de EM por causa do achado de um conjunto de casos de pessoas que viviam no mesmo local com exposição a chumbo; um levantamento cuidadoso realizado em toda a Inglaterra não demonstrou correlação entre exposição ao chumbo e EM (CAMPBELL *et al.*, 1950). Outros metais pesados, como zinco, magnésio e mercúrio, foram considerados na mesma época, todos descartados como fatores causais de EM. No passado recente o tema do mercúrio sofreu recorrência, provocando, por influência da imprensa leiga, a desnecessária troca de obturações dentárias com amálgama em pacientes com EM pelo mundo afora.

O relato (SHEREMATA *et al.*, 1985) de 7 casos dentre 307 enfermeiras trabalhando em Key West, Flórida (região tropical de baixa prevalência de EM), EUA,

provocou a realização de estudo definitivo sobre a possibilidade de contágio de EM para profissionais de saúde. Em todo o Reino Unido, a prevalência de EM em profissionais de saúde que lidam com pacientes portadores de EM não difere da população em geral (DEAN; GRAY, 1990). Curiosamente, Cook et al. (1987) relataram alta incidência de infecção pelo vírus do *distemper* canino na ilha Stock, onde muitas das pacientes de Key West residiam.

1.1.11 História da genética da Esclerose Múltipla

Quase todos os estudiosos iniciais da Esclerose Múltipla, no século XIX, admitiam a existência de casos familiares ou geneticamente determinados da doença. A aceitação incontrovertida de fatores genéticos na EM é, todavia, relativamente recente. Até a última década do século XIX havia basicamente cinco grande teorias sobre a causa da EM: um distúrbio da glia; uma doença vascular; uma infecção; um distúrbio metabólico interno; uma doença por toxina exógena. De algum modo ou forma, alguns aspectos dessas teorias persistem, ou ressurgem ainda hoje em dia.

O século XX acrescentou as teorias de uma base genética e de mecanismos imunológicos. No século XXI, uma combinação desses dois mecanismos é a explicação vigente.

Até 1930, mesmo pensadores lúcidos do universo neurológico, como Russell Brain (Lord Brain), negavam a existência de fatores genéticos na EM, atribuindo casos familiares á mera coincidência ou à exposição comum aos mesmos fatores ambientais ou infecções (BRAIN, 1930).

O primeiro conjunto de evidências mais convincentes de fatores genéticos em EM foi publicado na Alemanha (CURTIUS, 1933); esse estudo incluiu uma revisão de outros 84 relatos anteriores de EM em famílias, além de avaliar 3.129 familiares de 106 pacientes. Calculou que as probabilidades de um familiar de paciente com EM também desenvolver EM eram 42 vezes maiores que as da população em geral, conforme vários estudos da época. Os estudos de Curtius receberam limitada atenção, numa época em que insinuações de impureza genética eram assunto sensível na Alemanha. A controvérsia, todavia, continuou, com a conclusão diametralmente oposta (de ausência de influências genéticas em EM) de Thums, ao estudar 51 pares de gêmeos idênticos (THUMS, 1936); alguns anos mais tarde o mesmo autor relata apenas um par de gêmeos monozigóticos com concordância para EM (THUMS, 1951).

O próximo passo sério nos estudos genéticos de casos de EM foi o primeiro estudo e revisão canadense de Roland MacKay (1950), no qual todos os casos familiares de EM publicados entre 1896 e 1948 foram revisados e analisados com critérios rigorosos de diagnóstico; encontrou taxa de concordância de 23 por cento em gêmeos monozigóticos, indicando um fator genético. Na mesma época, outro estudo encontrou história familiar positiva em 6,5 por cento dos casos de EM (PRATT; COMPSTON; MCALPINE, 1951). Embora em 1966 as evidências de fator genético em EM já se acumulassem, a Sociedade Britânica de EM (*British MS Society*) emitiu esta declaração pública: “EM não é hereditária, não é infecciosa ou contagiosa, e não é uma doença mental”.

A descoberta do sistema de antígeno leucocitário humano ou sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*), versão humana do complexo de histocompatibilidade maior (MHC = *Major Histocompatibility Complex*), em 1958, logo reconhecido como sistema geneticamente determinado e controlador das respostas aos antígenos estranhos, iniciou a busca de correlação entre HLA (e sua região no cromossomo 6) e Esclerose Múltipla. Essa busca se fundamentava também na constatação de que a propensão a desenvolver certas doenças autoimunes convencionais, como tireotoxicose ou hepatite crônica ativa, era influenciada pelo perfil HLA do indivíduo. A correlação inicialmente encontrada foi com HLA-A3 (JERSID *et al.*, 1973); logo em seguida foi encontrada correlação mais prevalente com o antígeno HLA classe II D/DR2. Sucedeu-se grande quantidade de trabalhos, com relatos conflitantes sobre populações e “raças” humanas diferentes. O estudo mais definitivo, em seguida, foi o de Compston, Batchelor e McDonald (1976), demonstrando a mais forte correlação entre EM e HLA-DR2: 19 por cento da população em geral era HLA-DR2 positiva, ao passo que, em pacientes com EM, essa percentagem subia para 55 (MCDONALD, 1986). A população da Sardenha, todavia, mesmo com alta prevalência de EM, não mostrou correlação com o alelo HLA-DR2; os escoceses, com alta prevalência, apresentam a mais alta frequência desse alelo. O detalhamento sistemático do genoma humano, concluído em 1996 forneceu evidências da ligação entre EM e HLA, identificando também seis novas regiões dos cromossomos que podem conter genes de suscetibilidade para EM (OKSENBERG; BARANZINI, 2010). Embora EM seja uma doença esporádica, diversas séries de pacientes com EM encontram de 10 a 20 por cento de casos da doença em outro membro de sua família. Ainda mais sugestivo de componente genético é o achado de que EM acontece em 2 a 5 por cento de parentes e gêmeos não-idênticos de pessoas acometidas, porém em 23 a 33 por cento de gêmeos idênticos (EBERS *et al.*, 1986; EBERS, 1999). Essa observação mostra haver um fator genético, mas a doença não está presente em todos os casos

no gêmeo idêntico do paciente com EM, de modo que outros fatores devem operar para determinar se a doença se manifesta na pessoa geneticamente predisposta.

Os trabalhos mais recentes têm lançado alguma luz e muitas dúvidas sobre a genética da EM; certamente a predisposição para EM não ocorre por ação de um único gene. Os genes do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) parecem ser importantes, mas certamente bem menos do que em doenças como narcolepsia, artrite reumatóide e diabetes (KLEIN; SATO, 2000).

1.1.12 *Breve comentário sobre as teorias vasculares da Esclerose Múltipla*

A distribuição predominantemente perivascular das placas de EM, observada já no século XIX, deu argumento à teoria da origem vascular da enfermidade. A doença vascular poderia ter uma origem infecciosa, reforçando, assim, o ponto de vista de Pierre Marie, que sustentava uma causa infecciosa para a EM. Nos anos 1930, experimentos de natureza e controles criticáveis alegavam ter reproduzido em animais, por meio de manipulações vasculares, lesões semelhantes às de EM. Os experimentos, embora desacreditados pela comunidade científica, eram conduzidos principalmente por Tracy Putnam, um *brahmin* de Boston, mais tarde chefe de Neurologia no *Neurological Institute* da Columbia University, em New York; perdeu, após mais alguns anos, essa posição para Houston Merritt. Como consequência de sua hipótese vascular, Putnam introduziu o tratamento da EM com anticoagulantes cumarínicos, substâncias que estavam sendo introduzidas àquela época (PUTNAM *et al.*, 1947). Putnam persistiu com sua crença na teoria vascular até sua morte, em 1975, aos 81 anos de idade, deixando o exemplo da persistência no erro alimentada por vaidade.

Outra teoria vascular sobre EM, foi associada a uma dieta especial, Dieta de Swank, baseada na abstenção de gordura animal, em voga até recentemente nas "comunidades" de pacientes com EM (SWANK; DUNCAN, 1987). Defendia a preponderância de um fator dietético em EM, relacionado ao "efeito de alta ingestão de gorduras sobre o fluxo vascular" (SWANK, 1950).

1.1.13 *História das teorias imunológicas da Esclerose Múltipla*

Esta História é contemporânea: considerações sérias sobre mecanismos imunológicos em EM só ganharam força a partir de 1960, tornando-se foco de intensa

pesquisa a partir de 1970, ganhando *status* de conceito predominante a partir de 1980 e, desde então, embasando a maioria das tentativas terapêuticas.

O acometimento pós-infeccioso do SNC foi bem documentado, inicialmente como complicação de varicela, varíola e vacinações (GLANZMANN, 1927). Na mesma época, com base nessas observações, van Bogaert (1932) defendeu a idéia de ser a EM causada por uma reação alérgica. O modelo experimental de encefalomielite foi também criado e gradualmente aperfeiçoado, a partir de 1933 (RIVERS *et al.*, 1933).

Ferraro (1944) mostrou que podia causar paralisia em macacos mediante a injeção repetida de substância cerebral durante nove meses, resultando numa inflamação disseminada do SNC, com focos de desmielinização.

Esse trabalho muito influenciou o interesse pelos fenômenos imunológicos em EM, sem embargo de argumentos em direção oposta, interpostos por cientistas eminentes. Dois exemplos ilustres merecem menção: a observação, por Paul Ehrlich, em 1885, de que corantes de anilina injetados na circulação sistêmica não coravam o SNC; e o conceito do cérebro como “sítio imunologicamente privilegiado” (por não apresentar a rejeição usual a alo-enxertos de pele inseridos dentro do SNC), defendido, em 1948, pelo britânico nascido no Rio de Janeiro, ganhador do prêmio Nobel de Medicina (1960), Sir Peter Medawar.

Até 1950 os neuropatologistas não aceitavam auto-imunidade como um mecanismo patogênico importante na EM, preferindo acreditar que algum processo tóxico ou infeccioso ativaria a micróglia, recrutando macrófagos como resposta local à lesão e com objetivo de remover *debris* de mielina, tal qual a hipótese de Charcot.

Na década de 60 acumularam-se mais e mais evidências experimentais de auto-imunidade no SNC. Waksman *et al.* (1954) demonstraram que proteolipídeos da mielina eram encefalitogênicos; a ação encefalitogênica da proteína básica da mielina foi demonstrada em seguida (KIES; MURPHY; ALVORD, 1960; KIES *et al.*, 1966). Mais e mais o foco das atenções se voltava para o reconhecimento da autoimunidade como um mecanismo neuro-imunológico subjacente a muitas doenças; e era reconhecido o papel central desempenhado pelos linfócitos e macrófagos na produção de lesões destrutivas do sistema nervoso. Witebsky propôs critérios para definir uma doença como autoimune: auto-anticorpos específicos; um antígeno correspondente; indução, em animal experimental, de uma resposta imune análoga (MURRAY, 2005). Hoje sabemos que esses critérios não são suficientes para aquela finalidade.

O caso dos camundongos NOD (*non-obese diabetics*), com predisposição genética ao diabetes, ilustra a relação entre imunidade e infecção, em face de predisposição genética;

sugere que fatores locais podem desempenhar um papel na expressão de uma doença quando há uma predisposição genética (POSKANZER; SCHAPIRO; MILLER, 1963). Os camundongos NOD enviados do Japão para a Nova Zelândia não desenvolveram diabetes, ao passo que os enviados para Edmonton, Canadá, desenvolveram diabetes. A explicação estava relacionada com a dieta, condições de higiene e exposição a viroses no começo da vida: se os camundongos fossem criados em ambiente estéril, livre de germes, no começo da vida, desenvolveriam diabetes; do contrário, não manifestariam sua predisposição genética. O paralelo com a epidemiologia da EM é tentador: parece haver uma relação entre EM e condições sanitárias no início da vida, de sorte que a ocorrência de infecções mais cedo na vida, em áreas tropicais, poderia exercer uma influência “protetora”, mesmo em face de predisposição genética.

Na década de 1980, ficou demonstrado serem as citocinas importantes operadoras nas lesões das placas de EM, um excesso daquelas podendo explicar o sintoma frequente de fadiga.

Em 1988, importante revisão (LISAK, 1988) já sugere os diversos aspectos da Esclerose Múltipla, como doença imunologicamente mediada, passíveis de intervenção terapêutica: inflamação; destruição da mielina; proliferação astrocítica e cicatrização; redução da condução nervosa. Nos dias atuais sabemos que a lesão axonal, talvez determinante da progressão secundária da doença, deve ser também alvo de projetos terapêuticos. Até a 10 anos, já se contava em mais de 7.000 o números de artigos publicados sobre imunologia na EM; a despeito disso, as evidências de um processo imunológico em EM continuam a ser circunstanciais, podendo ser a causa *per se* ou o mecanismo de ação da causa.

1.1.14 História da influência dos traumatismos, estresses e fatores ambientais na patogênese da EM

Quase todos os autores do século XIX listaram, como fatores desencadeadores de EM infecções, traumatismos, exposição ao frio ou umidade, fatores emocionais ou excesso de trabalho.

a) Traumatismo e Esclerose Múltipla

Até 1950 todos os relatos de associação entre traumatismo e EM eram séries não controladas de casos, em geral apontando para alguma associação com trauma; não se levava

em conta quanto trauma acontecia com a população em geral ou com pessoas com outras doenças. Wilson (1940) em seu citadíssimo livro texto de Neurologia classificou o assunto como *questio vexta*, pergunta para a qual não há resposta imediata.

O primeiro estudo controlado da relação entre trauma e EM foi o de McAlpine e Compston (1952), no qual foi sugerida uma correlação entre trauma e o início de EM. A partir de então, todos os estudos controlados sistematicamente demonstram a ausência de correlação entre traumatismo e EM.

Estudo canadense, em 1954, já mostrava ausência de tal correlação (KURLAND; WESTLUND, 1954). O estudo controlado prospectivo de Sibley, Bamford e Clark (1991), não encontraram associação entre EM e traumatismos, incluindo traumatismos cranianos e cirurgias. Seguiram-se dois estudos controlados, ambos negando correlação entre trauma e EM: o estudo da Mayo Clinic, em 1993 (SIVA *et al.*, 1993) e o estudo de caso-controle de Moscou de 1996 (GUSEV *et al.*, 1996).

Como ainda persiste a controvérsia, na literatura médica e nas cortes de justiça, a Academia Americana de Neurologia (AAN) publicou, em 1999, pelo seu Subcomitê de Avaliação de Terapêutica e Tecnologia (*Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee*) uma revisão rigorosa de todas as evidências relacionando EM com traumatismo (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1999); não se chegou a uma conclusão definitiva, em face da natureza limitada dos estudos, nenhuma deles apresentando evidência Classe 1 (Estudo randomizado, controlado, com mascaramento ou avaliação objetiva de desfecho, em população significativa) (FRENCH; GRONSETH, 2008; GRONSETH; FRENCH, 2008). Foi apontado o viés de memória e recordação, típico de pessoas com doença aguda quando são inquiridas sobre fenômenos possivelmente associados, além do fato de que, nos EUA, algum trauma físico ocorre em um terço da população por ano: 33.2 traumatismos/100 pessoas/ano (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1986).

b) Estresse e esclerose múltipla

Muitos pacientes com EM relatam pioras ou surtos associados a episódios de estresse. Até em antigos relatos históricos de pacientes famosos essa associação é feita, como no surto inaugural de neurite óptica de Augustus d'Esté, por ele atribuído, em seu diário, a ter reprimido seu choro e lágrimas no enterro de um ente querido. Até meados do século passado

as opiniões dos médicos sobre esse assunto eram muito diversas, embora quase todos reconhecessem ocasional papel do estresse na precipitação da doença ou de seus surtos.

Na década de 1950, o termo estresse (*stress*) foi introduzido na linguagem médica, e logo mais na leiga, pelos trabalhos e conceitos de Selye (1950). Foi difundido o conceito da “Síndrome de Adaptação Geral”, associada à descoberta da cortisona e do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) (SELYE, 1950). Acreditava-se que o estresse poderia afetar adversamente o cérebro e outros órgãos, e que a defesa natural do organismo se dava pela produção de corticotrofina; assim, a administração de ACTH e cortisona imitariam o mecanismo fisiológico protetor dos corticóides endógenos. Logo se passou a utilizar, com base nesses argumentos, ACTH para tratar Esclerose Múltipla (RANDT; TRAGER; MERRITT, 1950). A atividade anti-inflamatória ou imunossupressora dos corticóides não era, então, levada em importante conta.

Os pacientes com EM relatam aos seus médicos que os estresses estão associados às suas piores e surtos; nessa direção apontam os estudos retrospectivos, os quais pouco valor têm por estarem contaminados pelo erro metodológico do viés de recordação e seleção.

- Estudos que negam a associação

A maioria dos estudos prospectivos caso-controle não confirma associação entre estresse e EM: Pratt (1951) não encontrou associação e Baldwin (1952) encontrou tantos eventos traumáticos na vida dos controles quanto na dos pacientes com EM. Malmgren *et al.* (1984) adotaram o método prospectivo de perguntar a todo paciente, em visitas de rotina, sobre sete tipos de estresse e não puderam confirmar a relação entre estresse e surtos da doença. O estudo interessante de Nisipeanu e Korczyn (1993) relatou a incidência de surtos de EM antes e após a guerra do Golfo Pérsico: curiosamente, menos surtos foram documentados imediatamente após a guerra, comparado com antes da guerra, sugerindo que estresse agudo intenso poderia ter um papel de reduzir os surtos de EM. Todavia o número de pacientes acompanhados foi pequeno, o período de estudo foi curto, e, como sabemos, na história natural da EM os surtos diminuem com o passar do tempo.

- Estudos que sugerem a associação

Continuando a controvérsia, Grant (1989) observou eventos intensos e ameaçadores em 62 por cento dos pacientes com EM (antecedendo os surtos) e em apenas 15

por cento nos controles. Warren, Greenhill e Warren (1982) notaram que 56,8 por cento dos pacientes com um surto de EM tinha tido um evento emocional intenso nos 6 meses anteriores, comparado com 28,4 por cento nos pacientes em remissão. Uma observação mais recente, meramente circunstancial, relatou novas lesões na RM com maior frequência nos dois meses após um grande estresse (MOHR *et al.*, 2000).

A conclusão, após 150 anos de estudos de EM, é de que continua questionável e limitada a associação (ou a falta de associação) entre traumatismos físicos e emocionais e Esclerose Múltipla.

- Fatores ambientais e vacinas

Foi mencionada anteriormente a hipótese de Heinrich Oppenheim, que defendia, contra grande oposição de Charcot, uma causa tóxica ambiental, exógena, às vezes ocupacional, tais como chumbo, mercúrio, manganês, cobre, zinco, monóxido de carbono ou cianetos (OPPENHEIM, 1887). Essas hipóteses nunca foram aceitas; já no início do século XX, clínicos listavam os argumentos contra intoxicação por metais pesados: se exposição ocupacional a metais pesados fosse a causa de EM, esta seria uma doença quase exclusiva de homens, os únicos a exercer ocupações com tal exposição; o início da doença na juventude não seria compatível com exposição ocupacional prolongada; uma intoxicação exógena ocupacional não explicaria a evolução da EM com recorrências e remissões.

Até o fim do século passado, muitos médicos recomendavam aos seus pacientes com EM evitar vacinas, com base em escassas evidências (PALFFY; MEREI, 1961; MILLER; CENDROWSKI; SHAPIRA, 1967).

No período 1975-1977, nos EUA, nenhuma correlação foi observada entre a campanha nacional, em grande escala, de vacinação contra a gripe suína (*swine flu*) e EM (KURLAND *et al.*, 1984; YAHR; LOBO-ANTUNES, 1972). Em 1998, no entanto, o governo francês suspendeu campanha nacional de vacinação escolar contra hepatite B em virtude relatos de casos incidentais de EM alardeados pela imprensa leiga (SENEJOUX *et al.*, 1996). A sólida resposta a essa controvérsia foi publicada por Confavreux e pelo Grupo de Estudo de Vacinas em Esclerose Múltipla, com revisão de mais de 30 anos de literatura e estudo de 643 pacientes europeus com EM (CONFAVREUX *et al.*, 2001): nenhum aumento de risco de surtos de EM foi demonstrado com relação às vacinas contra gripe, hepatite B e tétano. No mesmo número do *New England Journal of Medicine* é também publicado estudo controlado rigoroso que nega correlação entre vacinação contra hepatite B e surtos de EM (ASCHERIO *et al.*, 2001).

1.1.15 História da classificação clínica e dos critérios diagnósticos da Esclerose Múltipla

Está implícito na classificação clínica da EM o reconhecimento de sua variabilidade clínica e de história natural. Essas variações são observadas principalmente nos diferentes modos de apresentação inaugural da doença e nos diferentes modos de evolução inicial e tardia; conseqüentemente, as avaliações prognósticas e dos resultados dos tratamentos requerem cuidadosa consideração dessa variabilidade.

Os estudiosos da segunda metade do século XIX e do início do século XX classificavam EM de modo sindrômico e imediatista, levando em pouca conta a história natural. Charcot, como vimos anteriormente, classificava os casos de acordo com a região do SNC acometida e seus conseqüentes sintomas e sinais, verificados em estudo anatomopatológico: forma espinhal, forma cerebral, forma cérebro-espinhal e formas abortivas (*formes frustes*). Marie já reconhecia a possibilidade de evolução da doença de forma crônica com surtos ou crônica progressiva.

A classificação dos pacientes com EM de acordo com o curso da enfermidade foi iniciada por Marburg (1906), no início do século XX: forma aguda, forma rapidamente progressiva, forma crônica progressiva, forma típica com surto e remissões, forma estacionária. Essa abordagem continua até nossos dias, com adequações e modificações, mormente aquelas introduzidas por McAlpine, Compston e Lumsden (1955) a partir da 1ª edição do seu livro texto. Foi introduzido o diagrama de linhas simples, ilustrando os possíveis cursos clínicos de pacientes com EM, até hoje universalmente adotado e adaptado (Figura 2). Em 1954, em estudo epidemiológico de EM, Allison e Miller (1954) classificaram os casos de EM em: forma precoce, forma provável e forma possível .

Figura 2 - Representação gráfica original dos tipos de evolução clínica da EM

Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada. Entre 1960 e 1965, Schumacher elaborou, como chefe de uma comissão de especialistas, o primeiro conjunto de critérios para diagnóstico clínico de EM, conhecidos como critérios de Schumacher (SHUMACHER *et al.*, 1965) (Quadro 2).

QUADRO 2 - Critérios de Shumacher para diagnóstico de EM

- Idade de início entre 10 e 50 anos.

- Deve haver evidência clínica de duas ou mais lesões indicando primariamente disfunção da substância branca do SNC, disseminadas no tempo e no espaço
 - A história clínica revela o comprometimento de duas ou mais partes do SNC
 - Deve haver alterações objetivas do exame neurológico, não sendo aceitos sintomas isolados.
 - O envolvimento do SNC segue um de dois padrões: (disseminação de lesões no tempo)
 - (a) Pelo menos dois episódios de sintomas funcionalmente significativos, durando, cada um deles, pelo menos 24 horas, e com intervalo de ocorrência de pelo menos um mês entre os episódios;
 - ou**
 - (b) Progressão lenta ou em degraus (passo-a-passo) do mesmo padrão disseminado de sintomas e sinais, em um período de pelo menos 6 meses.
 - Os sintomas e sinais não podem ser explicados de forma mais adequada por outra patologia
-

Fonte: SCHUMACHER *et al.* 1965

Esses critérios foram usados por John Kurtzke nos seus estudos de EM em veteranos de guerra nos EUA, e motivaram a criação da escala inicial (DSS) de incapacidade de Kurtzke (1955). Foram logo apontadas falhas nesses critérios, pois não valorizavam sintomas como alterações da percepção visual, diplopia ou incontinência urinária, tão frequentes em EM, e descartavam pacientes com sintomas não verificáveis ao exame físico. Todas as modificações posteriores de critérios diagnósticos foram construídas, todavia, sobre os conceitos de Schumacher e Kurtzke.

Em 1983 os critérios de Schumacher foram atualizados por comissão dirigida por Charles Poser, com incorporação de novos métodos de detecção e confirmação de EM (inicialmente LCR; posteriormente, também RM e PEV, estes considerados extensões do exame clínico): são conhecidos como critérios de Poser (POSER *et al.*, 1983) (Quadro 3). Os pacientes foram também classificados em categorias, conforme o grau de adequação de seu diagnóstico aos critérios (equivalente ao grau de certeza diagnóstica):

- EM clinicamente definida;
- EM definida com suporte laboratorial (originalmente pelo exame do LCR);
- EM provável;
- EM provável com suporte laboratorial (originalmente LCR);
- EM possível. Essa categorização acrescentou mais rigor aos ensaios terapêuticos

clínicos com novos tratamentos, a partir da década de 1980.

QUADRO 3 - Critérios diagnósticos de Poser

EM Clinicamente definida:

- 1 Dois surtos e evidência clínica de duas lesões separadas
- 2 Dois surtos e evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica(*) de outra lesão separada.

EM definida baseada laboratorialmente

- 1 Dois surtos e evidência clínica ou paraclínica de uma lesão, mais bandas oligoclonais ou elevação de IgG no LCR
- 2 Um surto e evidência clínica de duas lesões separadas mais bandas oligoclonais ou elevação de IgG no LCR
- 3 Um surto, evidência clínica de uma lesão, e evidência paraclínica de outra lesão separada, mais bandas oligoclonais ou elevação de IgG no LCR

EM clinicamente provável

- 1 Dois surtos e evidência clínica de uma lesão
- 2 Um surto e evidência clínica de duas lesões separadas
- 3 Um surto, evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada

EM provável baseada laboratorialmente

- 1 Dois surtos e bandas oligoclonais ou elevação de IgG no LCR

(*) Evidências paraclínicas: potenciais evocados; imagem por RM ou TC; pelo menos duas bandas oligoclonais no LCR e nenhuma no soro.

Fonte: POSER *et al.*, 1983

Barkhof (1997) criou critérios de imagem por Ressonância Magnética para caracterizar disseminação espacial de lesões: critérios de Barkhof (Quadro 4).

QUADRO 4- Critérios de Barkhoff de disseminação espacial das lesões de EM

(Deve preencher 3 / 4 itens)

- 1a Pelo menos (≥ 1) **uma** lesão captante de gadolínio
- 1b ≥ 9 lesões em T2
- 2 ≥ 1 lesão infratentorial
- 3 ≥ 1 lesão justacortical
- 4 ≥ 3 lesões periventriculares

Fonte: BARKHOFF *et al.*, 1997

Esses critérios foram também validados por estudo de Tintoré *et al.* (2000). Em 2001, novo comitê internacional reunido pela *National MS Society* (EUA) e pela *MS International Federation*, chefiado pelo Prof. W. Ian McDonald formulou critérios mais completos e aptos a diagnosticar EM já em seu primeiro surto; para isso foram incorporadas informações de imagem por Ressonância Magnética aplicados aos conceitos de disseminação espacial e disseminação temporal de lesões; foram também simplificadas as categorias

diagnósticas, admitindo apenas as categorias: EM; Possível EM e Não EM. Esses são os critérios de McDonald *et al.* (2001), em sua versão inicial. Esses critérios foram inicialmente revistos e atualizados em 2005 (POLMAN *et al.*, 2005). Pontos importantes dessa revisão foram: atualização dos critérios de RM para definir disseminação temporal de lesões; esclarecimento do valor e significado de lesões medulares no diagnóstico de EM; simplificação do diagnóstico de EM progressiva primária, permitindo, em certos casos, o diagnóstico sem alterações do LCR.

1.1.16 Métodos de medição e avaliação clínica na Esclerose Múltipla

Dada a grande variabilidade e imprevisibilidade da evolução clínica dos casos de EM, a partir de 1950 são desenvolvidos esforços para medir objetivamente as alterações clínicas dos pacientes. São assim minimizados os vieses decorrentes da subjetividade dos examinadores e dos pacientes. O objetivo principal tem sido criar escalas de avaliação neurológica. Alexander (1951) introduziu a primeira escala (não especificamente neurológica) para ser aplicada em ensaios clínicos terapêuticos em geral.

Kurtzke e Berlin (1954) criaram uma “nova escala para avaliar incapacidade em Esclerose Múltipla”: a *Disability Status Scale* (DSS) (KURTZKE, 1955). Ao realizar o primeiro estudo multicêntrico, randomizado, controlado com placebo, de terapia em EM, utilizando sua nova escala DSS para avaliar objetivamente os resultados, ficou evidente a ausência de efeito terapêutico da isoniazida; esse é um marco na história da pesquisa clínica em EM.

Como havia problemas na pontuação da escala DSS original, com baixa sensibilidade especialmente nos pacientes com graus intermediários de disfunção neurológica, Kurtzke (1983) introduziu a Escala Expandida do Grau de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale = EDSS*), permitindo pontuação mais fina de degraus de incapacidade (avanços de 0,5 pontos, numa escala de 0 a 10); associou também uma escala do estado de sistemas funcionais, baseada no exame neurológico objetivo.

Outro indicador importante da evolução clínica e da resposta terapêutica em ensaios clínicos é o índice anual de surtos (*annualized relapse rate*) ou simplesmente índice de surtos. Desde a década de 1940 diversos autores atribuem índices de surtos algo diferentes, refletindo, sobretudo, aquilo que cada um considerava um surto; alguns autores consideram um surto todo episódio relatado pelo paciente, ao passo que outros exigiam confirmação objetiva pelo exame neurológico. O mais extenso estudo daquela época (MÜLLER, 1949

apud MURRAY, 2005), avaliou 810 pacientes observados durante um período médio de 9,7 anos e encontrou um índice de 0,5 surtos por ano.

O índice anual de surtos, que se correlaciona com o tempo de duração da enfermidade, é variável. É maior no primeiro ano da doença. Estima-se, em média, 0,85 surtos/ano nas formas remitentes – recorrentes (EM-RR); e 0,30 surtos / ano nas formas progressivas (EM-SP) (CONFAVREUX *et al.*, 2000). Parece haver relação entre o número de surtos, principalmente no início da doença, e o prognóstico da EM: quanto maior o número de surtos no primeiro ano da EM, menor o número de anos para o paciente atingir incapacidade significativa, definida como EDSS 6.0 ou mais (NOSEWORTHY *et al.*, 2000b).

1.1.17 As variantes e formas de apresentação clínica da Esclerose Múltipla

No tempo de Charcot já se atentava para existência de formas iniciais de EM, com poucos sintomas; Charcot chamou-as de *formes frustes*. Resulta que essas formas menos intensas da doença não são raras; já no fim do século XIX, não mais que 10 por cento dos casos de EM relatados apresentava a clássica “tríade de Charcot”, característica da EM avançada e incapacitante: ataxia, disartria escandida e nistagmo (MURRAY, 2005).

Uma variante de EM de grande interesse para os estudiosos é a observada em pacientes que apresentam um único episódio agudo indicativo de EM e nunca mais apresentam outro episódio: EM com surto único ou EM silenciosa; alguns casos se enquadram nas *formes frustes* de Charcot, acima referidas. Sir William Osler diagnosticou EM em um paciente que ficou assintomático durante 50 anos, quando então apresentou Doença de Parkinson, de cujas complicações respiratórias veio a falecer; o diagnóstico de EM, afora Doença de Parkinson, foi confirmado por necropsia (RIESE *et al.*, 1952).

O achado incidental de lesões típicas de EM (EM insuspeitada ou incidental ou EM pré-clínica) tem sido repetidamente documentado em séries de necropsias de pacientes sem sintomas ou antecedentes neurológicos, ou com sintomas atípicos (MACKAY; HIRANO, 1967; GILBERT; SADLER, 1983; PHADKE; BEST, 1983; ENGEL, 1989).

Com o acesso mais fácil das populações a exames de imagem por Ressonância Magnética do encéfalo verificou-se inicialmente um percentual significativo de achados incidentais de imagem, na ausência de sintomas ou sinais neurológicos (VERNOOIJ *et al.*, 2007); alguns desses achados indicavam patologias assintomáticas, como infartos cerebrais, meningiomas, aneurismas, hematomas subdurais. Verificou-se também a existência de

peças sem sintomas nem sinais neurológicos que apresentam múltiplos focos de desmielinização (BOURDETTE; SIMON, 2009; OKUDA *et al.*, 2009): essa situação passou a ser chamada, em casos que preencham critérios propostos, de Síndrome Radiologicamente Isolada (SRI) ou EM pré-clínica e tem sido objeto de estudos prospectivos (LEBRUN *et al.*, 2008) (Quadro 5).

QUADRO 5 - Critérios Diagnósticos da Síndrome Radiologicamente Isolada

A. Presença de anomalias da substância branca do SNC identificadas incidentalmente, preenchendo os seguintes critérios de imagem por RM (IRM):

1. Focos ovóides, bem delimitados e homogêneos, com ou sem envolvimento do corpo caloso.
2. Hiperintensidades em T2 medindo >3 mm e preenchendo os critérios de Barkhof (pelo menos 3 de 4) para disseminação no espaço
3. Anomalias da substância branca do SNC não consistentes com um padrão vascular.

B. Sem história de sintomas clínicos remitentes, consistentes com disfunção neurológica;

C. As anomalias da IRM não explicam distúrbios e incapacidades clinicamente aparentes nas áreas de funcionamento social, ocupacional ou generalizada;

D. As anomalias da IRM não são devidas a efeitos fisiológicos diretos de substâncias (abuso de drogas "recreativas" ; exposição a tóxicos) nem a condições médicas;

E. Exclusão de indivíduos com fenótipos de IRM sugestivos de leucoaraiose ou de patologia extensa da substância branca , sem envolvimento do corpo caloso;

F. As anomalias do SNC vistas na IRM não são melhor explicadas por nenhum outro tipo de enfermidade ou condição patológica .

Fonte: Baseada em OKUDA *et al.*, 2009

Outras variantes de EM têm sido identificadas e estudadas desde o século XIX, merecendo atenção especial nos parágrafos seguintes.

O acometimento da medula espinhal já era conhecido como uma manifestação de EM desde o século XIX, tendo sido documentado nas ilustrações de Cruveilhier e de Carswell. As melhores descrições clínicas e correlações anatomo-clínicas do comprometimento da medula espinhal em diversas enfermidades, incluindo casos de EM

foram feitas, antes de Charcot, por Ludwig Türck (1810 – 1868), chefe do departamento neurológico na *Allgemeines Krankenhaus*, em Viena.

A apresentação inicial de EM pode ocorrer na forma de comprometimento agudo ou subagudo (máximo déficit em até quatro semanas) da medula espinhal, em certo nível ou segmento, enquadrando-se na síndrome clínica de Mielite Transversa Aguda (MTA) (SCOTT *et al.*, 1998); esta síndrome requer diagnóstico diferencial amplo e inicialmente emergencial (idealmente mediante imagem por RM), já que causas cirurgicamente tratáveis (e.g.: granuloma, abscesso, hematoma, tumor, fratura vertebral patológica) devem ser descartadas com urgência (TRANSVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORK GROUP, 2002).

Mielite Transversa Aguda (MTA) pode ser, portanto, uma forma de apresentação de EM, classificando-se atualmente como Síndrome Clínica Isolada (SCI). Pacientes com Mielite Transversa Aguda têm maior probabilidade de vir a ter diagnóstico de EM definitiva quando se enquadram no seguinte perfil: achados clínicos assimétricos; predominância de sintomas sensitivos com sistemas motores menos acometidos; imagem medular por RM mostra lesões se estendendo por menos de dois segmentos espinhais; presença de anormalidades compatíveis com EM na RM cerebral; e presença de bandas oligoclonais no LCR (MILLER *et al.*, 1989; FORD; TAMPIERI; FRANCIS, 1992; BAKSHI *et al.*, 1998; DE SEZE *et al.*, 2001b).

Neurite óptica isolada, embora tenha diversas causas, é outra forma monossintomática de apresentação de EM (Síndrome Clínica Isolada = SCI), reconhecida desde o século XIX. Estudos prospectivos mostram que um paciente com desmielinização monofocal do SNC (mielite transversa ou neurite óptica) cuja RM do cérebro mostra lesões consistentes com desmielinização (MCDONALD *et al.*, 2001) tem 83% de probabilidade de preencher critérios diagnósticos para EM durante a década subsequente, em comparação com 11% de probabilidades para pacientes similares porém com RM de cérebro normal (O'RIORDAN *et al.*, 1998; JIN *et al.*, 2003).

A combinação de neurite óptica com mielite (Doença de Devic) era considerada inicialmente uma mera coincidência; mais tarde passou a ser considerada uma variante de EM; mais recentemente passou a ser considerada uma doença à parte, com mecanismos imunopatogênicos distintos (WEINSHENKER, 2003). A primeira descrição da associação sindrômica entre neurite óptica e mielite aguda foi feita por T. Clifford Allbutt (1870) em uma revisão inicial de pacientes com doença da medula espinhal. Na década seguinte, vários outros autores publicaram casos clínicos da mesma associação entre neurite óptica e mielite; pelo menos quatro artigos foram publicados, entre 1882 e 1893, com relatos da patologia de casos

da mesma natureza (ALLEN, 1984). Coube a Eugène Dévic (1894) chamar atenção para a singularidade da associação entre mielite e neurite óptica, ocorrendo, uma e outra, com intervalo de dias ou semanas entre si. Seu aluno Gault revisou o assunto em sua tese em 1895, na qual descreve 16 casos (GAULT, 1895). A doença, que passou a ser chamada Doença de Dévic ou Neuromielite óptica (NMO), era, até recentemente, considerada (embora de modo não unânime) uma variedade de EM. Importante série clínica publicada na Escócia, com acompanhamento de casos típicos por até 30 anos já mostrava que nenhum dos pacientes desenvolvera EM, indicando ser a Doença de Dévic uma entidade clínica distinta (SCOTT, 1961). Lucchinetti *et al.* (2002) em meticolosos estudos neuropatológicos, chamaram atenção para a intensa deposição perivascular de imunoglobulina e complemento, infiltração eosinofílica, e proeminente fibrose e hialinização vascular nas lesões de NMO; esses achados reforçaram a hipótese da predominância de mecanismo imunopatológico humoral (e não celular) na patogênese da NMO. O mais forte argumento a favor da separação entre NMO e EM proveio da demonstração, em 2004, de um anticorpo específico antineural, uma imunoglobulina (Ig)G que se liga ao complemento; foi intitulado anticorpo anti-NMO (LENNON *et al.*, 2004). O anticorpo IgG é dirigido contra aquaporina-4 (o canal de água predominante no SNC) localizada nos pés terminais dos astrócitos adjacentes aos capilares, à pia-máter e aos espaços de Virchow-Robin: na barreira hematoencefálica, portanto.

Os episódios de desmielinização aguda e disseminada do SNC têm também gerado confusão nosológica desde o século XIX; vários termos foram introduzidos, alguns hoje em dia representando variantes de EM, outros, provavelmente, diferentes enfermidades. A principal delas é a Encefalomielite Aguda Disseminada (*ADEM= Acute Disseminated Encephalomyelitis*); inicialmente considerada uma variante aguda e apenas quantitativamente diferente da EM, atualmente é reconhecida como uma entidade separada, uma inflamação pós-infecciosa aguda e geralmente monofásica do SNC, mais comum em crianças (DALE *et al.*, 2000).

Outra forma de desmielinização intensa e de evolução quase sempre fatal é a Doença de Marburg, descrita em 1906 como uma doença desmielinizante *sui generis* pelo eminente neuropatologista vienense Otto Marburg (diretor do Instituto Neurológico de Viena até 1938, em seguida Professor de Neurologia na Universidade Columbia, EUA, após fugir do nazismo) (MARBURG, 1906); hoje em dia reconhecida como variante grave e frequentemente fatal de EM (Variante de Marburg da EM) (BITSCH *et al.*, 1999).

A **Doença de Schilder** (ou Esclerose Difusa Mielinoclástica), originalmente descrita por Schilder (1912), seria uma variante rara e agressiva de EM, mais comum em

crianças; cursa com desmielinização maciça, geralmente bilateral, do cérebro e nervos ópticos, com características histológicas semelhantes às de EM (exceto pelo tamanho e extensão); seu diagnóstico diferencial requer cuidadosa exclusão de leucodistrofias metabólicas hereditárias, gliomatose ou linfoma cerebral, e leucoencefalopatia progressiva multifocal. Desde 1956 a natureza dessa condição vem sendo esclarecida (POSER; VAN BOGAERT, 1956). A revisão de Poser em 1986 (POSER; GOUTIERES; CARPENTIER, 1986) esclarece a íntima relação entre Doença de Schilder e EM, podendo realmente representar uma variante desta última.

A **Esclerose Concêntrica de Baló** (descrita por József Mátyas Baló, Professor de Patologia em Budapeste) (BALÓ, 1928) muito provavelmente representa uma variante de “Doença de Schilder” (e, portanto, de EM) com a qual se assemelha tanto nos aspectos clínicos quanto na distribuição das lesões. Seu aspecto peculiar consiste na ocorrência de faixas alternadas de destruição e de preservação da mielina, formando anéis concêntricos. A ocorrência de lesões com esse padrão de distribuição sugere a difusão centrífuga de algum fator que está a danificar a mielina; lesões desse tipo, embora menos extensas, são ocasionalmente observadas em casos de EM crônica do tipo recorrente – remitente (EM-RR).

Em revisão de 2004, C. M. Poser propõe nova classificação das doenças inflamatórias desmielinizantes do SNC, separando-as, de um lado, em Esclerose Múltipla em suas diversas formas (dentre as quais inclui Doença de Schilder e Esclerose Concêntrica de Baló) e, de outro, vários tipos de Encefalomyelites Disseminadas (POSER; BRINAR, 2004).

1.1.18 Investigações sobre a patologia da Esclerose Múltipla

A presença de lesões disseminadas na substância branca do SNC foi logo reconhecida pelos primeiros observadores europeus como característica de EM. Foram chamadas de placas por Charcot; esse termo foi adotado desde então, embora se saiba serem as lesões não aplanadas, mas ovóides, esféricas ou com diversas outras formas. A história da descrição e interpretação das lesões (placas) de EM recapitula muito da história da histologia e histopatologia do Sistema Nervoso Central.

A descrição inicial e criação do termo neuroglia e a introdução do termo mielina se devem a Rudolph Ludwig Carl Virchow (1821-1902). A glia foi por ele caracterizada como uma espécie de cola ou substância conectiva, pois em seu texto original usou a palavra *Kitt* (mástique ou massa de vidraceiro); no entanto, atribuiu, em 1854, funções fagocíticas a células da glia em áreas de encefalomalácia (SCHLUMBERGER, 1970). Virchow foi o

criador e defensor do conceito celular das doenças, elaborado em seu tratado *Die Cellularpathologie* de 1858; sua teoria reducionista, das células como principais ou exclusivos atores no mecanismo das doenças, enfrentou oposição de Sechenov (um dos pais fundadores da neurofisiologia) e de Lasègue; estes chamavam atenção para o também importante papel do meio físico-químico, entre as células, no mecanismo das doenças. Os estudos e ideias de Virchow sobre a histopatologia do SNC influenciaram os de Vulpian e Charcot.

Em 1883 Golgi sugeriu que as células da neuroglia teriam função de suporte nutricional aos neurônios. Bevan e Lewis (1897) notaram o papel dessas células na remoção de *debris*.

O oligodendrócito, primeiro descrito por Robertson (1899), foi em seguida, melhor definido e nomeado por Pio Del Rio Hortega em 1921, que também discerniu a relação entre oligodendrócito e mielina. Del Rio Hortega também descreveu as células da microglia, por algum tempo chamadas de células de Hortega por autores alemães. Em 1932, Wilder Penfield, neurocirurgião canadense, trabalhando no laboratório de Del Rio Hortega, sugeriu que os oligodendrócitos estariam envolvidos na produção e manutenção da mielina (PENFIELD, 1924). Corajosamente, Penfield, então com 33 anos, contrariava a opinião de Santiago Ramon y Cajal, então famoso e laureado Nobel; êste negava que os oligodendrócitos faziam parte da neuroglia porque não os demonstrava por seus métodos de coloração. Em seu artigo, Penfield cita o próprio Cajal, que afirmara, em escritos anteriores, ser perigoso atribuir valor a resultados negativos. Ator privilegiado em teatro privilegiado (o laboratório de Del Rio Hortega), na época de novas descobertas da histopatologia do SNC, Penfield também descreveu e reconheceu as alterações da micróglia entre sua forma “em repouso” no tecido cerebral normal e sua forma “ativada” (amebóide e removedora de detritos celulares em áreas de lesão).

Descrições clássicas da patologia das placas de EM foram realizadas por: Bielschowsky (1903, 1904), Marinesco e Minea (1909), Siemerling e Raecke (1911), Dawson (1916) e Jacob (1929). Revisões do assunto foram publicadas por Brain (1930), Ferraro (1944), Schaltenbrand (1943) e Hurst (1952), todas essas referências listados por Murray em sua revisão histórica (MURRAY, 2005, p. 337-338).

Nas descrições anatomopatológicas iniciais, na primeira metade do século XIX, pouco se especulava sobre a natureza das áreas de “amolecimento cinzento” que se via e apalpava na medula espinhal nas necropsias de pacientes com EM. Rindfleisch em 1863, sugeriu que o mecanismo poderia ser um processo inflamatório em pequenas veias

encontradas no centro das placas. Charcot teorizou que uma hipertrofia da glia seria a alteração primária e específica, causando lesão das bainhas de mielina e, às vezes dos axônios; os infiltrados perivasculares, conforme as ilustrações de seu próprio punho seriam secundários à remoção, por macrófagos, de detritos de mielina. Babinski emitiu a mesma opinião sobre processo de lesão da mielina, em sua tese de 1885 (COMPSTON, 1997). Nessa revisão Compston destaca que uma das ilustrações da tese de Babinski mostra aparência de remielinização, com camadas finas de mielina circundando o axônio e células contendo grânulos de gordura removendo os detritos de mielina.

A disseminação das lesões na EM tem sido observada desde os primórdios da identificação da doença; as lesões (ou placas) podem ser pequenas ou grandes, algumas coalescendo com outras e vindo a formar grandes áreas de desmielinização. As placas de EM podem ser encontradas em qualquer lugar onde há substância branca, podendo, em alguns casos, se estender até a substância cinzenta (MCDONALD, 1986); caracteristicamente se concentram na região periventricular (em torno dos ventrículos laterais) (GREENFIELD; KING, 1936). Algumas pranchas de Cruveilhier mostravam lesões no corpo caloso (CRUVEILHIER, 1828 *apud* MURRAY, 2009); Hallervorden (1940) afirmava que essas placas do corpo caloso eram tão características que o diagnóstico de EM deveria ser questionado se elas não estivessem presentes. Gowers afirmava que as lesões eram mais numerosas posteriormente (MCDONALD, 1986).

A presença de lesão de axônios dentro da placa de EM tem sido objeto de discussão desde os relatos de Charcot e Babinski; estes já notavam a relativa preservação dos axônios, admitindo possibilidade de regeneração axonal ou remielinização. Em 1903 Bielschowsky, com novos métodos de coloração e microscopia, confirmou a significativa preservação dos axônios, mas notou alguma redução de número e alterações estruturais nestes. Greenfield e King (1936), usando técnicas de Bielschowsky, concluíram que os axônios não passam incólumes através da placa, sendo observada intensa perda em 10 por cento das placas. Nessa mesma revisão foram descritas as alterações histológicas das placas de EM em suas diversas etapas evolutivas, desde a fase recente (placas frescas) até a fase de gliose; esta última fase, é considerada não apenas secundária e “cicatricial”, mas operante desde o começo da lesão. Também nos estudos de Greenfield (um dos pais da neuropatologia moderna) ficou patente que as alterações peri-vasculares não são um achado constante em EM: são vistas principalmente em placas pequenas, mas não em placas grandes e coalescentes; a natureza perivascular da patologia em EM não é tão definida quanto na encefalomielite pós-infecciosa, por exemplo (ADAMS; CORSELLIS; DUCHEN, 1984).

Greenfield aperfeiçoou a descrição da expansão centrífuga das placas, como se se formasse um muro de atividade de células inflamatórias na periferia da placa, com desmielinização mais intensa no centro, formando uma “placa-sombra” (*Shadow plaque, Markschatthenherde*). Na placa-sombra os limites entre substância branca normal e comprometida não são bem circunscritos. Neste tipo de lesão algumas bainhas de mielina anormalmente adelgadas podem ser demonstradas, especialmente nas margens externas; tal fenômeno tem sido interpretado como evidência de perda parcial ou incompleta da mielina ou de remielinização pelos oligodendrócitos sobreviventes (PRINEAS; CONNELL, 1979).

A dúvida sobre a possibilidade de condução de sinais em axônios desnudos, afetados por desmielinização, existe desde os primeiros estudos anatômicos e clínicos da EM. Charcot postulava que ocorria condução através de regiões lesionadas do SNC, porém de modo irregular, resultando em tremor. Coube ao neozelandês Derek Denny-Brown demonstrar que uma lesão que danifica a bainha de mielina em um nervo periférico faz parar a condução de sinais através desse nervo. Em demonstração simples, mas elegante, mostrou que estímulos acima de uma área de desmielinização induzida por pressão não produziam contração muscular distalmente, ao passo que estímulos abaixo da área de desmielinização produziam contração muscular distalmente; a conclusão foi a de que a área de desmielinização produzia um bloqueio de condução.

Os estudos sobre remielinização em EM ganharam impulso em 1961, com o estudo ultraestrutural de remielinização em lesão experimental da medula espinhal de gatos (BUNGE; BUNGE; RIS, 1961), indicando serem os oligodendrócitos responsáveis pela mielinização e remielinização. A primeira imagem à microscopia eletrônica de uma placa de EM, obtida por Perier e Gregoire, em 1965, mostrava algumas bainhas de mielinas afinadas, evidenciando provável remielinização (MURRAY, 2005, p. 349).

O papel dos oligodendrócitos na patogênese da EM, incluindo remielinização, foi demonstrado em estudo de correlação entre patologia da placa e estágio da doença e da lesão, usando marcadores específicos de oligodendrócitos. Em necropsias de pacientes com EM que morreram no início do curso da doença ficou claro que nas lesões novas, de pacientes falecidos durante o primeiro mês de doença (incluindo variante de Marburg), tanto os oligodendrócitos quanto a mielina são destruídos; essa atividade destrutiva cessa completamente, em muitas lesões, dentro de poucas semanas, pois o achado de oligodendrócitos foi relativamente comum nas placas de pacientes que haviam morrido mais de 1 mês após a instalação clínica; a remielinização se segue a um repovoamento da placa por oligodendrócitos. Esses achados sugerem que as lesões novas normalmente se remielinizam (a

menos que isso seja interrompido por atividade recorrente da doença) e que as placas-sombra (*shadow plaques*) remielinizadas são o resultado final de um episódio prévio único de desmielinização focal (PRINEAS *et al.*,1993).

Uma sequência de trabalhos de Halliday, McDonald e Mushin (1972,1973), em Londres (Queen Square), demonstrou que o retardo de condução observado nos nervos periféricos desmielinizados ocorria também no SNC em casos de EM. Esses autores demonstraram que fibras nervosas desmielinizadas não transmitiam consistentemente séries (trens) de impulsos nervosos longos e com alta frequência, devido a um aumento no período refratário na área da lesão; e que esse bloqueio relativo de condução podia se tornar completo mediante pequenos aumentos de temperatura; inversamente, essa condução podia ser melhorada por resfriamento. Quando ocorria remielinização a condução era, todavia, mais lenta que normalmente, podendo ser explicada por condução em axônios remanescentes e ainda mielinizados, conforme a hipótese de Charcot. Por sugestão de McDonald, o mesmo grupo de pesquisadores passou a usar potenciais evocados para distinguir desmielinização de degeneração, com base na lentificação de condução em fibras desmielinizadas (HALLIDAY; MCDONALD; MUSHIN, 1972; MCDONALD, 1999). Esses estudos determinaram a introdução do uso dos potenciais evocados no diagnóstico de EM. A lentificação da condução provavelmente não se deve a condução por fibras remielinizadas; a condução, que ocorre em axônios permanentemente desmielinizados, parece ser mediada por aumento da densidade de novos canais de sódio.

Outro mecanismo presumido do bloqueio de condução observado na fase inflamatória das lesões de EM decorre da produção de óxido nítrico por macrófagos proeminentes na lesão: óxido nítrico produz bloqueio de condução dose-dependente nas fibras nervosas (MCDONALD, 2000).

A progressão observada em grande parte dos casos de EM é outra questão ainda sem resposta: se os axônios podem se remielinizar, mesmo com mielina mais fina e condução mais lenta, por que não persiste razoável integridade funcional nas regiões das lesões? Deve haver outro fator que limita esse processo, causando a progressão da doença, quer após alguns anos de recorrências e remissões (EM-RR), quer primariamente (EM-PP). As evidências acumuladas apontam para lesão axonal como a causa da progressão. Charcot, em algumas de suas ilustrações da placa de EM, identificava alterações degenerativas globulares nos axônios. Perda de axônios nas placas foi também observada por Babinski, Déjérine, Fromann, Bielschowsky, Williamson, Marie, Marburg, Dawson, Symonds, Greenfield, e outros (KORNEK; LASSMAN, 1999). Apesar dessas observações histológicas, somente nos

últimos 30 anos as atenções se voltaram para a lesão axonal como chave para o entendimento da natureza progressiva da EM.

A espectroscopia por RM vem sendo usada desde 1994 para demonstrar progressão da doença e perda axonal (ARNOLD *et al.*, 1994). Outras análises do tecido do SNC *in vivo* (substância branca cerebelar), também mediante espectroscopia por RM, mostraram redução muito significativa na concentração de grupos N-acetil (principalmente N-acetil-aspartato, um marcador neuronal) nos pacientes com EM e déficit cerebelar, comparados com pacientes com EM e sinais de envolvimento cerebelar mínimos ou ausentes, e com controles sadios (DAVIE *et al.*, 1995).

A presença de lesão (transecção) axonal foi, em seguida, documentada e quantificada em uma série de necropsias de EM, em espécimes obtidos até 5 horas após o óbito (usando um eficiente protocolo de necropsia), em Cleveland, E.U.A., com estudos histopatológicos incluindo imunohistoquímica e microscopia confocal (TRAPP *et al.*, 1998); nesse estudo, lesão axonal foi demonstrada não apenas nas lesões (placas) de EM, mas também em regiões de substância branca de aspecto normal e até mesmo na substância cinzenta.

A correlação entre a imagem por RM e as alterações histológicas nas placas tem sido objeto de investigações. A presença de gliose na placa é o importante fator contribuinte das alterações ponderadas em **T1** na imagem por RM; placas hipointensas em T1 são causadas por lesão do parênquima, principalmente perda axonal (NOSEWORTHY, 1999). O aumento de sinal em **T2**, tão característico das placas de EM, provavelmente está relacionado com aumento do conteúdo de água na placa. A captação de contraste (gadólíneo) nas placas indica ruptura da barreira hemato-encefálica relacionada com atividade inflamatória, numa placa ativa, frequente no início da doença.

O papel dos macrófagos na patogênese da EM tem sido revisto; até a década de 1970 vistos como meras células removedoras de detritos de mielina, sabe-se hoje que os macrófagos são os principais efetores da lise da mielina por fagocitose e por secreção de moléculas tóxicas. Permanecem abertas as questões sobre como os macrófagos são levados a atacar e reconhecer a mielina.

Nas duas últimas décadas tem havido iniciativas de classificar em estágios as placas de EM. Quatro sistemas de estadiamento são propostos (Quadro 5). Há muito se reconhece algumas placas agudas, com abundante infiltrado celular, alterações inflamatórias e reação perivascular; também se identifica lesões crônicas, algumas com sinais de atividade,

geralmente em sua periferia, outras com poucos sinais de atividade (VAN DER VALK; DE GROOT, 2000).

O primeiro sistema de estadiamento proposto é o de Bö *et al.* (1994) e Trapp *et al.* (1998), quadro 6, baseado predominantemente na celularidade das placas, com três estágios simples de lesão, cobrindo toda a gama de lesões *post mortem*, mas sem menção àquelas agudas e bem iniciais:

1. Ativa (desmielinizante), definida como hipercelular;
2. Crônica ativa (centro hipocelular e bordahipercelular);
3. Crônica inativa, definida como hipocelular.

QUADRO 6 - Sistemas de estadiamento das lesões de EM

<i>Bö / Trapp</i>	<i>van der Valk / De Groot</i>	<i>Lassmann / Brück</i>	<i>Consenso de Viena (categoria)</i>
Ativa	“ Pre-ativa Ativa com desmielinização	Ativa recente	(6) Infl- , Desmielin – (1) Infl+ , Desmielin + (3) Infl Borda+, Desmielin +
Crônica ativa	Ativa sem desmielinização Crônica ativa	Ativa tardia	(2) Infl+ ,Desmielin – (4) Infl Borda+, Desmielin-
Crônica inativa	Crônica inativa	Inativa	(6) Infl- , Desmielin – (5) Infl -, Desmielin +

Legenda: Infl =inflamação ;Desmielin = desmielinização ; Infl Borda = inflamação nas bordas

Seis categorias possíveis de lesão podem ser vistos:

- 1: inflamatória (sólida) e desmielinizante ;
- 2: inflamatória (sólida) mas não desmielinizante;
- 3 :bordas inflamatórias (e centro hipocelular) e desmielinizante;
- 4: bordas inflamatórias (e centro hipocelular) e não desmielinizante;
- 5: não inflamatória, mas desmielinizante ;
- 6: não inflamatória, não desmielinizante .

Fonte: Adaptado de LASSMANN *et al.*, 1998; FERGUSON *et al.*,1997

O sistema de De Groot – van der Valk (WAESBERGHE *et al.*, 1999) é uma modificação do sistema de Bö e Trapp, introduzindo uma subdivisão na categoria lesão ativa, introduzindo uma categoria que pode preceder o estágio ativo (lesão pré-ativa). Essa categoria adicional de lesão pré-ativa pode representar um passo inicial na formação da placa, embora isso não esteja de todo provado; caracteriza-se por anormalidades discretas da substância branca, tais como aglomerados de células da microglia intensamente positivas para HLA-DR

e CD45, porém nenhuma desmielinização; alterações dessa natureza podem ser vistas nas vizinhanças de placas estabelecidas (com desmielinização), mas também distante de qualquer lesão.

O sistema de estadiamento de Lassmann / Brück, com cinco categorias, apresenta viés em favor de lesões recentes, por se basear em grande número de espécimes de biópsia; há também limitações relacionadas com métodos de fixação do material com para-formaldeído e ênfase em aspectos da desmielinização das lesões (BRÜCK *et al.*, 1997). Representa, todavia sério e recente esforço em direção à correlação entre os aspectos de imagem por RM e a histopatologia de lesões desmielinizantes cerebrais agudas.

Em novembro de 1997, um grupo de peritos em EM, de várias disciplinas, reuniu-se em Viena, por iniciativa do Prof. H. Lassmann, para discutir o estadiamento das lesões da EM. A decisão do consenso de Viena, resultou da fusão dos critérios de celularidade descritos por Bö e Trapp com os critérios mais baseados em desmielinização relatados por Lassmann e Brück (BRÜCK *et al.*, 1997), criando uma terminologia sobre a qual todos os grupos poderiam concordar e que descreveria com precisão todos os estágios das lesões (LASSMANN *et al.*, 1998; FERGUSON *et al.*, 1997). As palavras-chave são: *inflamatório*, designando presença de células inflamatórias (incluindo macrófagos); e *desmielinizante*, denotando presença de produtos de degradação da mielina reconhecíveis nos macrófagos, quer por *luxol fast blue*, quer por imunohistoquímica para MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*), MBP (*myelin basic protein*), etc . Assim, seis categorias possíveis de lesão podem ser vistos:

1. inflamatória (sólida) e desmielinizante ;
2. inflamatória (sólida) mas não desmielinizante;
3. bordas inflamatórias (e centro hipocelular) e desmielinizante;
4. bordas inflamatórias (e centro hipocelular) e não desmielinizante;
5. não inflamatória, mas desmielinizante;
6. não inflamatória, não desmielinizante.

A categoria 5, que parece improvável, foi incluída como algo que poderia ser encontrado em pacientes sob tratamento. Já a categoria 6 poderia corresponder a pelo menos dois tipos de lesão: lesão crônica-inativa-muito-tardia, da classificação de Bö/Trapp e de van der Valk/De Groot; ou lesão “pre-ativa” da classificação destes últimos. No sentido histológico estrito, a substância branca normal também se enquadraria aproximadamente nesta categoria. O mérito do sistema do consenso de Viena é sua natureza meramente descritiva,

permitindo compreensão universal; é falho, no entanto, ao não incorporar informações sobre a evolução temporal das lesões.

Mais recentemente, Lucchinetti *et al.* (2000) propuseram quatro padrões de lesão em EM, chamando atenção para a grande heterogeneidade das lesões em EM.

1.1.19 Os exames complementares na investigação da Esclerose Múltipla

Durante o século XIX, como já vimos, Esclerose Múltipla foi reconhecida como uma entidade nosológica distinta, separável de outras doenças neurológicas por suas características clínicas e anatomopatológicas. Evidentemente EM, em diferentes fases de sua evolução, poderia assemelhar-se a muitas outras doenças, mas a faixa de idade do paciente, associada às características e evolução clínicas, são peculiares e distintas o suficiente para permitir diagnóstico clínico em vida. Ainda hoje em dia, o padrão ouro (*gold standard*) para o diagnóstico de EM é o diagnóstico clínico. Os formidáveis novos testes diagnósticos introduzidos a partir da segunda metade do século XX apenas confirmam o diagnóstico: por isso são chamados de evidências paraclínicas.

A história do desenvolvimento de exames complementares para investigar a EM também se sobrepõe à de importantes descobrimentos da neurofisiologia e da neuropatologia, e de avanços da tecnologia e do conhecimento biomédico em geral. Os estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) e de sua dinâmica e circulação (afora sua composição) muito revelaram sobre as infecções do SNC e sobre as hidrocefalias. O desenvolvimento dos potenciais evocados na década de 1970 permitiu muitas descobertas sobre o funcionamento do SNC na saúde e na doença.

Durante todo o século XIX o diagnóstico definitivo de EM geralmente era assumido apenas em casos avançados, quando a tríade de Charcot (nistagmo, disartria escandida e tremor de intenção) se apresentava, após significativo acometimento do cerebelo e suas conexões e do tronco cerebral; hoje sabemos não ser esse um modo comum de apresentação clínica de EM. Relato de boa qualidade literária dessa demora diagnóstica está registrado no diário do zoólogo inglês W.N.P. Barbellion (pseudônimo de Bruce Frederick Cummings) (BARBELLION, 1984). Os esforços de diagnóstico mais precoce, especialmente em casos menos típicos, resultavam em aumento no erro diagnóstico; um levantamento de casos de EM nos hospitais de New York e New Jersey, entre 1930 e 1939, por exemplo, encontrou, à necropsia, dentre 33 casos com diagnóstico clínico de EM, 10 casos de outras doenças que não EM; além disso, foram identificados 11 casos adicionais de EM confirmados

à necropsia e que não haviam sido diagnosticados em vida (MURRAY, 2005, p. 365-366). A busca de evidências clínicas de certeza (patognomônicos) levou, por vezes, a maiores limitações e erros diagnósticos; um exemplo histórico curioso foi a insistência dos clínicos, até a década de 1960, em exigir, com base na opinião emitida por Strümpell em 1896, o desaparecimento dos reflexos cutâneos abdominais para confirmar o diagnóstico de EM.

A introdução das técnicas de punção lombar e cisternal, para colher LCR e para injetar substâncias no espaço subaracnóideo, desenvolvidas principalmente por Quincke (Heinrich Irinäus Quincke, 1842 - 1922) e Queckenstedt (Heinrich Georg Queckenstedt, 1876 - 1918), inicialmente para drenagem terapêutica de hidrocefalia em crianças e para diagnosticar infecções. Logo se passou a analisar o LCR para analisar e dosar células, glicose, proteína, bactérias e a presença de sangue. A primeira observação de proteínas anormais no LCR de pacientes com EM foi feita por Hinton, em 1922, que comparou com os achados da sífilis (curvas *parética* e *luética* de precipitação ao teste do ouro coloidal de Pandy, usadas até a década de 1970); esses testes não permitiam distinguir EM de sífilis, doença ainda comum na primeira metade do século passado. Mesmo com o desenvolvimento de provas sorológicas para sífilis, e com modificações técnicas das curvas de ouro coloidal introduzidas por Lange em 1939, a detecção de alterações das proteínas no LCR continuou pouco confiável. Acrescente-se o fato de que, até a primeira metade do século XX, como relata Lord Walton em sua autobiografia, considerava-se - sem fundamento - que a punção lombar poderia desencadear surtos de EM (WALTON, 1993). O próximo grande avanço foi a introdução da eletroforese de proteínas e primeira caracterização físico-química da imunoglobulina G, por Kabat *et al.* (1942). Mais tarde, juntamente com Melvin Yahr, em 1954 e 1957, estabeleceram o valor diagnóstico da determinação quantitativa da gama globulina no LCR em Neurologia clínica, especialmente em EM (COHEN, 1998). A descoberta de que o LCR de pacientes com EM contem uma proporção aumentada de gamaglobulina em relação ao soro deu apoio à noção de que um processo imunológico ocorria na EM, e estimulou a busca de mecanismos imunológicos para explicar a formação da placa. A introdução de terapêuticas que modificam ou suprimem o sistema imune foi, nas décadas subsequentes e até os dias presentes, consequência daquelas observações.

Laterre *et al.* (1970) usando eletroforese em gel, encontraram um padrão oligoclonal no LCR de pacientes com EM, com aspecto descontínuo na zona da globulina, contendo várias frações; mostrou que o padrão eletroforético é mais importante do que o aumento da globulina *per se*, pois poderiam ser observadas faixas ou bandas (*bands*) oligoclonais na presença de teor normal de globulina. As alterações de imunoglobulinas

produzem aumentos característicos de anticorpos (IgG) oriundos de clones restritos: as bandas oligoclonais (BOCs). Embora ocorra também em outras doenças imunológicas que acometem o SNC, o achado de BOCs no líquido cefalorraquidiano é tão característico de EM que foi incorporado pelo comitê de Poser, em 1983, aos critérios diagnósticos de “EM definida com suporte laboratorial” (*LSDMS = laboratory - supported definite MS*) (POSER *et al.*, 1983) (Quadro 3, p. 64).

A história da evolução dos exames de imagem em EM merece destaque. A evidência mais antiga de alterações de imagem em EM foi a observação, por pneumoencefalografia, de dilatação ventricular e atrofia cortical, em casos avançados de EM (FREEMAN; COHEN, 1945). A mielografia poderia mostrar dilatação da medula em uma área de mielite transversa aguda, ou retração e atrofia da medula em casos crônicos (HAUGHTON *et al.*, 1979), porém com nenhuma especificidade.

A primeira técnica radiológica capaz de demonstrar as lesões da EM, rotineiramente e com alguma consistência, foi a Tomografia Computadorizada, inventada por Godfrey Hounsfield (1919-2004) e Allan Cormack, em 1971. Hounsfield, engenheiro inglês que trabalhara no desenvolvimento do radar na II Guerra Mundial, relata que teve a ideia inicial, na época em que trabalhava como diretor do departamento de pesquisa da *Electric and Musical Instruments (EMI)*, durante uma caminhada no campo: ocorreu-lhe que as leituras de uma grande quantidade de medições, tomadas ao acaso, de um objeto em uma caixa fechada, poderiam, se devidamente processadas, revelar a forma do objeto. O próximo passo foi usar um feixe e um detector de raios X (este último ao invés de filme), os quais, ao girarem em torno de um objeto (a cabeça do paciente), em certo plano, geram medições de densidade aos raios X de fatias (*tomos* ou cortes) do objeto estudado em duas dimensões, ou seja, nesse plano. Em seguida, a enorme quantidade de computações dos dados numéricos gerados precisava ser resolvida, para isso entrando em cena o talento matemático e computacional de Allan MacLeod Cormack, físico e matemático norte-americano nascido na África do Sul: em cada ponto de medição, dentro de cada plano de corte, os valores obtidos são convertidos em *dots* (pontos) em escala de branco, passando por todas as intensidades de cinza, até o preto. Desse modo é gerada uma imagem do interior da cabeça, sendo o método chamado de Tomografia Axial Computadorizada (*Computerized Axial Tomography* ou *CAT*). O protótipo do primeiro aparelho (*scanner*) de CAT, então chamado EMI Scanner, foi instalado no Hospital Atkinson-Morley, em Londres; a primeira imagem de um cisto cerebral, obtida pelo método, foi levada a público em abril de 1972, recebendo aplausos de pé de 2000 pessoas presentes em congresso, conforme historiou a revista *Times* em 2004; a imagem era impressa

em pequenos papéis de foto *Polaroid*, mas nítida o suficiente para demonstrar, de modo não invasivo e não doloroso, o cérebro e seu sistema ventricular. Sir Godfrey Hounsfield e Allan Cormack receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1979. Nenhum crédito foi atribuído a William Oldendorf, neurologista norte-americano de Chicago, (treinado sob A.B.Baker, um dos fundadores da Academia Americana de Neurologia), o qual tivera ideia semelhante, publicando-a (infelizmente, em revista obscura), em 1961 e patenteando-a em 1963. Os fabricantes de equipamentos de raios X da época recusaram o plano, alegando não preverem mercado para “aparelhos que seriam muito caros e não fariam mais do que uma radiografia em secção transversa da cabeça” (COHEN, 1998). Nos primeiros anos após a introdução da Tomografia Computadorizada (TC) (início da década de 1970) muitos departamentos de radiologia no mundo desenvolvido demonstraram pouco interesse no método, em razão das limitações das imagens e do alto custo, sendo os primeiros aparelhos adquiridos por neurologistas e neurocirurgiões. Logo foi aperfeiçoado o método, com introdução de múltiplos conjuntos de emissores-sensores de raios X, e com aparelhos e computadores cada vez mais velozes.

A primeira demonstração de uma lesão (grande e pseudo-tumoral) de EM por TC, confirmada por biopsia, foi feita por Davis e Pressman; o primeiro estudo de TC em EM, publicado em 1976 (CALA; MASTAGLIA, 1976), já mostrava grande variação (9 a 75 %) na detecção de lesões captantes. Até 1980, com uso generalizado da TC, ficou evidente que a maioria dos casos de EM definitiva apresentava TC do cérebro normal; atrofia cerebral era observada em casos avançados; as lesões de EM visíveis na TC e captantes de contraste iodado representavam lesões inflamatórias ativas, muitas delas esmaecendo e até desaparecendo com o tempo e com o uso de esteróides. Foi usada, na década de 1980, técnica de dupla dose de contraste com registro retardado por 1 hora, aumentando a detecção de lesões ativas em pacientes sofrendo recorrência (surto) da EM (VINUELA *et al.*, 1982).

O advento da imagem por Ressonância Magnética (RM) tornou obsoleto o uso da TC no diagnóstico da EM, exceto, em momentos iniciais da avaliação médica, pela maior facilidade de obtenção de uma TC, para descartar outros diagnósticos, como tumores ou lesões vasculares. O desenvolvimento dos usos da imagem por RM representa, sem dúvida, um dos maiores avanços tecnológicos da Medicina nos últimos 30 anos. A espectroscopia por ressonância nuclear magnética já era utilizada em análises químicas muitos anos antes da possibilidade de se gerar imagens usando computação. Em abril de 1980, Raymond V. Damadian, médico que pesquisava espectroscopia por ressonância nuclear magnética em tecidos cancerosos, demonstrou o primeiro aparelho comercial de RM perante *American*

Roentgen Ray Society (MURRAY, 2005). O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2003 foi atribuído a Paul Lauterbur e Sir Peter Mansfield por desenvolverem a aplicação da ressonância nuclear magnética para geração de imagens e estudos funcionais em estruturas biológicas. As primeiras imagens por RM do cérebro humano *in vivo* (8 pessoas normais e 14 pacientes, nenhum com EM) foram publicadas em 1981 (DOYLE *et al.*, 1981); foi utilizado equipamento fabricado pela companhia *Thorn-EMI Ltd.* e já chamavam atenção a notável diferenciação entre substância branca e substância cinzenta e a abundância de detalhes anatômicos visualizados; as estruturas da fossa posterior (cerebelo e tronco cerebral), muito limitadamente visualizadas na TC, em virtude de artefatos gerados pelos ossos da base do crânio, eram vistas com nitidez. No mesmo ano já é publicado, também no *The Lancet*, outro artigo clássico com as primeiras imagens de RM em casos de Esclerose Múltipla (YOUNG *et al.*, 1981). Foram estudados 10 pacientes com EM, nos quais, ao todo, 19 lesões eram visualizadas por TC com contraste, todas em situação periventricular; já nas imagens por RM, nos mesmos pacientes, além daquelas lesões, outras 112 lesões foram demonstradas, inclusive no tronco cerebral. Pela primeira vez, alertam os autores, um exame mostra anormalidades em EM numa escala só vista até então em necropsias. Desde então a tecnologia da imagem por RM tem sido aperfeiçoada (incluindo aumento de potência magnética, já acima de 4 Tesla) e mais informações sobre as características das lesões de EM são acumuladas (MILLER, *et al.*, 1996).

Os estudos sistemáticos da RM em séries de pacientes com EM foram conduzidos na década de 1980 (JOHNSON *et al.*, 1984; PATY, 1988). A correspondência entre as alterações de sinal na RM e as placas foi inicialmente confirmada por estudos de correlação entre RM e patologia, em cérebros fixados em formalina; uma fonte importante de sinal anormal na RM, em lesões agudas, é o edema, e, em lesões crônicas, a gliose; a desmielinização *per se* provavelmente não parecia ter contribuição importante na geração de sinal (ORMEROD *et al.*, 1987).

Grossman *et al.* (1986) demonstraram a captação (ou realce) de algumas lesões de EM com uso do agente gadolínio-DPTA em exames de imagem por RM; nesse estudo comparativo, com tomografia computadorizada com alta dose de contraste iodado, foi demonstrada a maior sensibilidade da RM com gadolínio na detecção das anormalidades transitórias da barreira hematoencefálica que ocorrem em pacientes com EM ativa, indicando áreas de inflamação. Foi também demonstrada correlação entre a localização anatômica de lesão ativa (captante de gadolínio) e os sinais clínicos decorrentes dessa lesão. Os experimentos realizados com Encefalomielite Alérgica Experimental já haviam demonstrado

que a ruptura da barreira hematoencefálica e o realce com gadolínio são devidos a inflamação (WHITAKER; MITCHELL, 1993). A correlação entre imagem de RM captante de gadolínio e natureza histológica da lesão foi primeiro documentada em 1993, quando houve oportunidade de estudar o cérebro de paciente com EM crônica progressiva que morrera após rápida deterioração da doença; o paciente tinha realizado, com dez dias e com quatro semanas antes do óbito, exames de imagem por RM que evidenciavam captação (realce) de gadolínio-DTPA. Na necrópsia, as lesões captantes apresentavam inflamação e as lesões não-captantes não apresentavam inflamação (KATZ *et al.*, 1993). O realce por gadolínio tornou-se uma técnica útil na demonstração de lesões de EM novas e ativas, efetivamente monitorando a atividade da doença, uma valiosa contribuição em ensaios clínicos de novas drogas em EM.

Durante a década de 1990, estudos de McDonald e seu grupo demonstraram a série de eventos envolvidos com o desenvolvimento das lesões e das recorrências (surto) e remissões na EM, associando informações de imagem e espectroscopia por RM a técnicas eletrofisiológicas (MCDONALD, 1994). O evento detectável mais inicial no desenvolvimento de uma nova lesão é um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica associado a inflamação; desmielinização ocorre logo cedo, nessa fase inflamatória. Ambos os processos contribuem para o bloqueio de condução e perda funcional. Com regressão da inflamação, há resolução do edema e a condução é restabelecida, provavelmente como resultado da expansão de canais de sódio no axônio desmielinizado. A remielinização não parece ser essencial para a remissão, ao passo que degeneração walleriana pode ser um fator importante para os déficits irrecuperáveis.

O uso da imagem por RM dos nervos ópticos, nas neurites ópticas, relacionadas ou não a EM, embora menos sensível que os potenciais evocados visuais, tem trazido informações diagnósticas e prognósticas muito importantes (MILLER *et al.*, 1988), especialmente pela detecção simultânea de lesões desmielinizantes cerebrais, as quais sinalizam alta probabilidade de desenvolvimento posterior de EM definida (MCDONALD *et al.*, 2001; O'RIORDAN *et al.*, 1998).

Em 1989 foi introduzida, no estudo da EM, a técnica de transferência de magnetização (*magnetization transfer*) para melhorar o contraste de imagem por RM, ajudando a esclarecer a natureza das lesões vistas na RM convencional e de algumas lesões não visualizadas na RM convencional (FILIPPI *et al.*, 1999).

A técnica de medição da fração de parênquima cerebral (*brain parenchymal fraction*), uma maneira de medir atrofia cerebral global por RM, foi introduzida em 1999, e

tem sido muito utilizada como medida biológica da progressão da doença e da patologia destrutiva cerebral por ela causada (RUDICK *et al.*, 1999); a fração de parênquima cerebral é definida como a razão entre o volume de parênquima cerebral e o volume total dentro do contorno da superfície cerebral. Foi demonstrado, embora em estudo *post hoc*, que há aumento anual da atrofia cerebral em pacientes com EM recorrente-remitente, às vezes sem evidência clínica de atividade da doença; a progressão dessa atrofia parece ter sido lentificada pelo uso da interferona beta 1-a.

Com o aperfeiçoamento das técnicas de RM busca-se um sinal de RM mais específico para a mielina; há evidências de que o componente T2-curto (10 a 50 milissegundos) da distribuição de relaxamento T2 tem origem na água das bainhas de mielina. Em cérebros fixados em formalina, o componente T2-curto da distribuição de relaxamento T2 corresponde à localização anatômica da mielina. As placas crônicas de EM, silenciosas e desmielinizadas, confirmam essa hipótese e mostram ausência do componente T2-curto da distribuição de relaxamento T2 (MOORE *et al.*, 2000).

Outra consequência do uso da RM no acompanhamento de pacientes com EM foi sua adoção, em ensaios clínicos de medicamentos para tratar EM, como desfecho secundário, biológico, mediante medições tais como: da quantidade ou carga de lesões; da presença de lesões com realce por gadolínio (lesões novas ou ativas); do grau de atrofia cerebral (por medição da fração de parênquima cerebral); ou de alterações da espessura do corpo caloso (PATY; LI; KOOPMANS, 1992; PATY, 1993; MILLER *et al.*, 1996). Parte-se da premissa de que há correlação e algum nexos causal entre essas alterações biológicas mensuráveis da doença e a evolução clínica futura do paciente. A evolução clínica tem sido o desfecho clínico primário usado na maioria dos estudos; é medida pela escala de incapacidade EDSS ou por outras escalas cognitivas, motoras e de qualidade de vida.

1.1.20 Terapia da Esclerose Múltipla

Todas as terapias ineficazes para Esclerose Múltipla parecem inicialmente funcionar: essa é inevitável consequência em uma doença que flutua espontaneamente, apresentando, com frequência, recuperação após uma piora aguda. Assim, qualquer tentativa terapêutica pode parecer causar melhora: evidências *post hoc, ergo propter hoc* (um caso particular da falácia *non causa pro causa*). Some-se a isso um potente efeito placebo operante em uma doença imprevisível e causadora de ansiedade.

A história das tentativas terapêuticas na EM reflete e ilustra o entendimento das doenças em cada época. De 500 A.C. até cerca de 1750 D.C., o conceito de doença se baseava na crença de que o corpo requeria a manutenção do equilíbrio entre os quatro humores, da escola de Hipócrates: sangue (associado a calor e umidade); muco ou fleuma (associada a umidade e frio); bile negra (associada a frio e secura); e bile amarela (associada a secura e calor). Galeno (129 – 200 D.C.) relacionava o conceito hipocrático dos quatro humores com o conceito filosófico pré-socrático, mais antigo, de Empédocles de Agrigento, das quatro “raízes” das coisas (mais tarde chamadas de elementos por Aristóteles), a saber: água, ar, fogo e terra (RUSSELL, 2003). Um desequilíbrio entre esses elementos causaria as doenças; logo, a terapia visava restabelecer o equilíbrio, mediante agentes que influenciassem um dos elementos. Essa visão das enfermidades também desestimulava os estudos da anatomia e função dos órgãos, por considerá-la pouco relevante em face da teoria geral dos quatro humores que “tudo explicava”. As primeiras belas ilustrações anatômicas, dos séculos XVI a XVIII, eram vistas mais como obras de arte do que como objeto de estudo médico. Ressalte-se que, antes do século XVIII, as doenças eram classificadas em meras categorias genéricas, tais como febre, paralisia, reumatismo etc.

A teoria do solidismo, de Hoffmann, Boerhaave e Cullen, no século XVIII, acrescentou a ideia de equilíbrio entre o sistema nervoso e os vasos sanguíneos; uma perturbação desse equilíbrio poderia causar hiperexcitabilidade do sistema, o que seria tratado com drogas e terapias para reduzir o pulso e causar depleção e sedação desse sistema; ou poderia haver redução de energia do sistema, a requerer estimulantes e tônicos, eletricidade ou outros meios físicos. São exemplos dessas prescrições: estimulação elétrica galvânica ou farádica; banhos, compressas e duchas de água muito fria; sangrias (usadas há milênios, para “remover substâncias nocivas do corpo” e restabelecer o “equilíbrio”); e terapia pela febre (embora pacientes com EM, como hoje sabemos, certamente tendessem a piorar com esse tratamento...).

No século XIX as terapias usadas para EM eram as mesmas usadas para qualquer doença neurológica crônica. O corpo humano era visto de maneira mecanística, como um sistema fisiológico em equilíbrio, podendo ser reequilibrado por medidas terapêuticas tais como purgativos, eméticos, estimulantes, sedativos, sangrias – sempre na expectativa de “influenciar favoravelmente o equilíbrio entre o sistema nervoso e os vasos sanguíneos”.

Nos cem anos que se seguiram às conferências de Charcot, de 1868, nenhum fato novo relevante pode ser registrado no campo da terapia da EM, refletindo o desconhecimento da sua natureza e mecanismos durante todo esse período.

As terapias físicas eram diversas. Massagens. Duchas de água gelada ou banhos de vapor quente. Sessões de suspensão do paciente pelas axilas (aparelho de suspensão usada no Salpêtrière). Aplicação de capacete vibratório à cabeça do paciente, às vezes conjuntamente à cadeira vibratória de Charcot (com base na observação de ocasional melhora de pacientes com doença de Parkinson após os estímulos vibratórios de um passeio de trem). Estímulos eletromagnéticos (em voga após sua introdução pelo neuropsiquiatra norte-americano Hans Christian Orstead, em 1819). Entre 1910 e 1925, com a aura da inovação tecnológica e desconhecimento dos graves efeitos adversos, foi muito usada radioterapia por aplicação de raios X sobre a medula espinhal; felizmente isso foi abandonado a partir de 1930.

As terapias químicas também consistiam em confusa polifarmácia. Eram usados: nitrato de prata; sais de arsênico, mercúrio, bismuto, bário ou fósforo; ópio; *cannabis*; estriquina; *ergot*; quinino.

Nas primeiras décadas do século XX, em parte com base nas falaciosas descrições de espiroquetas na EM, foram muito utilizados os mesmos tratamentos preconizados para sífilis: injeções de sais de arsênico (*Salvarsan* ou arsfenamina de Ehrlich); ou indução de febre por injeção intramuscular de leite ou de antígenos tifóides. A terapia pela febre foi utilizada até a década de 1940. Seguindo a mesma linha de hipóteses infecciosas para explicar os surtos de EM, McAlpine (1925), preconizava a busca e eliminação de “focos” infecciosos dos pacientes, especialmente nos dentes, tonsilas, adenóides e seios paranasais; a separação entre os seios paranasais e os nervos ópticos por fina lâmina óssea (lâmina crivosa do osso etmóide) era interpretada como um risco de dispersão de infecção; conseqüentemente, era comum a recomendação da exérese de dentes, tonsilas palatinas e adenóides, em pacientes com EM. Para aliviar incontinência urinária se usava tintura de beladona; para espasmos musculares dolorosos, banhos mornos e brometo de sódio ao deitar-se (sais de bromo eram usados, desde o século XIX, como sedativos e no tratamento de epilepsia). A influência da

teoria do “foco” infeccioso distante, como causa de doença neurológica, persistiu na prática médica até as últimas décadas do século XX.

A hipótese vascular, segundo a qual trombose em pequenos vasos seria a causa das placas de EM, justificou a introdução, na década de 1930, do uso do anticoagulante dicumarol (warfarina) para tratar EM. A warfarina tem seu nome derivado da *Wisconsin Alumni Research Foundation*, sociedade dos ex-alunos da Universidade de Wisconsin, EUA, onde a substância dicumarol foi inicialmente isolada do trevo doce (*moldy clover*) por Karl Paul Link; essa sociedade de ex-alunos recebe *royalties* sobre a warfarina desde 1940. A presença de um componente tóxico causador da doença hemorrágica que acometia o gado no meio-oeste dos EUA e Canadá fora corretamente atribuída pelo veterinário canadense Frank Schofield, em 1920, ao trevo doce estragado. O mais notável proponente e defensor da hipótese vascular da EM foi Tracy Putnam, com base nas seguintes premissas, hoje todas sabidamente falaciosas:

- a) trombose venosa seria um evento essencial na patogênese da EM;
 - b) há relação causal entre a lesão vascular e a placa, pois haveria trombose nas vênulas no centro das placas;
 - c) alterações *grosso modo* semelhantes às das placas poderiam ser produzidas por trombose venosa experimental na medula de animais;
 - d) as alterações vistas nos vasos retinianos de pacientes com EM poderiam ser micro-tromboses;
 - e) o sistema de coagulação seria instável em pacientes com EM;
 - f) fatores externos, tais como alérgenos, poderiam ser ativos no paciente com EM e causar alterações vasculares.
- Outro argumento a favor da terapia com anticoagulantes, ainda menos sólido e baseado em falsos e preconceituosos conceitos genéticos de “raça”, foi o de Lesny e Polacek, na então chamada Tchecoslováquia, que argüiam serem os indivíduos de “raça amarela” menos propensos à EM porque teriam sistema de coagulação sanguínea menos eficiente que os de “raça branca”; logo, seria “lógico” usar anticoagulante nos pacientes com EM (MURRAY, 2005, p. 411). A série de casos de EM tratados com dicumarol por Putnam exemplifica uma importante falácia dos estudos clínicos-terapêuticos em EM, a saber: confundir a mera história natural da doença com efeito da terapia em teste. Putnam *et al.* (1947) estudaram 3.797 surtos, em 810 pacientes, por um período médio de 9,7 anos, julgando haver confirmado efeitos favoráveis do dicumarol nos casos de EM recorrente-remitente (EM-RR). Como sabemos hoje em dia, a frequência de surtos, em pacientes com EM-RR, diminui

naturalmente com o passar dos anos; logo Putnam havia observado apenas a evolução da história natural da doença, confundindo-a com efeito terapêutico.

O entusiasmo com a terapia com anticoagulantes não era unânime: em 1952, D. Denny-Brown, Professor de Neurologia na Universidade Harvard, comentava, em artigo de revisão, que, naquela época, ficara mais impressionado com os riscos dos anticoagulantes do que com seus benefícios (DENNY-BROWN, 1952).

A hipótese vascular também justificou, na Austrália, a indicação e realização de secção cirúrgica do tronco simpático torácico logo no início dos sintomas de EM, com objetivo de aumentar o fluxo sanguíneo para a medula e cérebro para “prevenir congestão venosa causadora da esclerose” (FRITH, 1988).

Por curto período, até 1950, esteve também em voga outra hipótese vascular para EM: a teoria da vasoparalisia, com suas conseqüentes propostas terapêuticas. As terapias propostas para combater essa vasoparalisia eram: cafeína; efedrina; álcool; extrato de córtex de adrenal (SCHEINKER, 1949).

O uso de anticoagulantes para tratar EM só foi abandonado após os estudos e revisões de Thygesen (1953), na Dinamarca, nos quais ficou claro que os anticoagulantes não alteravam o número de surtos nem o curso da doença.

A versão atual da hipótese vascular da EM – e suas implicações terapêuticas – consiste na hipótese da Insuficiência venosa cérebro-espinhal crônica (IVCEC) (*Chronic cerebrospinal venous insufficiency*), defendida por Paolo Zamboni, professor de cirurgia vascular na Universidade de Ferrara, Itália (ZAMBONI *et al.*, 2007, 2009a). Segundo essa hipótese, haveria redução do fluxo sanguíneo (avaliado por *doppler* transcraniano e extracraniano) no sistema das veias ázigos e jugulares internas. A hipoperfusão do parênquima cerebral foi demonstrada estar fortemente associada com a intensidade da insuficiência venosa cérebro-espinhal crônica (ZAMBONI *et al.*, 2010), contribuindo para as lesões da EM, possivelmente mediante acúmulo de ferro no cérebro e na medula espinhal; esse acúmulo tem sido recentemente avaliado pela técnica SWI (*susceptibility-weighted imaging*) de imagem por RM (DWYER *et al.*, 2010). Com base nessa hipótese, Zamboni *et al.* (2009b) introduziram, em estudo não controlado, a técnica terapêutica endovascular (angioplastia transluminal percutânea) para abrir estenoses nas veias ázigos e jugulares internas; a aparente melhora de alguns pacientes (dentre eles sua própria esposa) não pôde ser distinguida da remissão natural observada na EM-RR. Há um estudo prospectivo, cego e controlado, em curso na State University of New York, Buffalo, EUA, usando combinação de *doppler* venoso transcraniano e extracraniano; os controles são pacientes com outras doenças

neuroológicas (não - EM) e controles normais; os resultados preliminares (ZIVADINOV *et al.*, 2010) apresentados no 62nd *American Academy of Neurology Annual Meeting*, 10-17 abril 2010, a propósito dos primeiros 500 participantes, mostraram a presença de IVCEC (segundo critérios de Zamboni) em 62,5 % dos pacientes com EM, em 25,9 % dos controles sadios e em 45 % dos pacientes com outras doenças neurológicas. Esses achados entram em conflito com os de Zamboni e, além disso, poderiam ser consequência e não causa da EM. A questão continua aberta e em estudo (BARACCHINI *et al.*, 2011).

Entre 1950 e 1960 houve entusiasmo por terapias intratecais e por terapias com vitaminas. A via intratecal se baseava na lógica de administração da substância diretamente no SNC. A terapia com vitaminas, como substâncias miraculosas e totipotentes, era um modismo com fortes repercussões na imprensa leiga; ademais, a descoberta de que a deficiência de algumas vitaminas (como B12, B6 e B1) tinha consequências neurológicas, inclusive desmielinização, fazia parecer lógico tratar EM com vitaminas, inclusive por via intratecal (STERN, 1938). A via intratecal foi usada na década de 1970, nos experimentos iniciais com interferonas, como veremos adiante.

A natureza flutuante do curso clínico da EM (com remissões frequentes, às vezes completas), já bem conhecida desde os tempos de Frerich e Charcot, continuou ainda por várias décadas, a favorecer falsas esperanças na terapêutica. Na prática, qualquer nova ideia sobre tratamento de infecções, doenças reumatológicas ou câncer era usada também para tratar EM. Um exemplo foi o uso de grandes doses de histamina por via parenteral, com base na impressão de que EM seria uma doença vascular com componente alérgico, como sugeria Bayard T. Horton (HORTON *et al.*, 1944); este introduzira também a terapia por “dessensibilização à histamina” para cefaleia em salvas (também chamada de cefaleia de Horton). O tratamento de EM com histamina, embora sem fundamento ou resultados favoráveis reais, continuou a ser usado desde 1946, pelo clínico geral Hinton Jonez, na “afamada” *Tacoma MS Clinic*, WA, EUA. Sua sucessora dos dias atuais é a *Tahoma Clinic* (Renton, WA, EUA) em cujo sítio da internet se pode verificar escandalosa e revoltante propaganda, com argumentos pretensamente científicos, de tratamentos eficazes de EM com métodos “*naturais*”. Dentre estes, merece destaque a própria histamina, anunciada como um “*produto natural*” derivado de um aminoácido *natural* (histidina), sobre cuja molécula “*a indústria farmacêutica não teria interesse por não poder registrar-lhe patente*”... Seguindo esses modismos do “*natural*” e do *anti-establishment*, anunciam-se nessa clínica, outros tratamentos “*naturais*” para EM, com base em argumentos fisiológicos e bioquímicos toscos e distorcidos e em estatísticas de resultados ainda mais imprecisas, sobre estudos não

controlados (WRIGHT, 2011). Alguns merecem menção, para esclarecimento dos profissionais de saúde. A dieta de Swank, ainda popular no meio de pacientes com EM que buscam tratamentos “alternativos” é baixa em gordura saturada (20 gramas ou menos), com adição de ácidos graxos não-saturados, incluindo óleo de fígado de bacalhau e óleos vegetais; elimina-se margarina, óleos vegetais hidrogenados, aditivos, preservativos corantes e flavorizantes artificiais; afora alguns aspectos saudáveis dessa “dieta”, fica patente seu forte viés anti-indústria e anti-establishment, além da difusa preocupação com “alergias alimentares”. São também anunciados: ácidos graxos essenciais em proporções “personalizadas”; injeções de vitamina B12 e de adenosina monofosfato (AMP); *Adaptrin* (*Padma 28*): uma “mistura herbal do Tibete”, com todo o *status* de mistério e magia dessa origem exótica; e “suplementação” de DHEA (dihidroepiandrosterona), um outro modismo “natural”.

Alguns comentários adicionais sobre as chamadas “terapias alternativas” são pertinentes se considerarmos que a resposta-placebo favorável em EM é de pelo menos 20 % por ano de evolução, em função do mero curso natural da enfermidade, fica claro que terapeutas alternativos “bem intencionados”, com o passar dos anos, acumulam números impressionantes de “bons resultados”, já que os pacientes que não respondem ou pioram abandonam a terapia. Já no século XX estiveram em uso outras terapias alternativas; algumas ainda despontam aqui e ali em todo o mundo, tirando proveito de carisma clínico para explorar pacientes e suas famílias, assustadas e vulneráveis diante de uma doença crônica com tendência a piorar. Terapia por eletricidade ou magnetismo sempre teve forte poder de sedução, desde o século XVIII; ainda nos dias atuais há busca infundada de tratamento por estimulação magnética para EM. O tratamento por oxigênio hiperbárico da EM, hoje sabidamente ineficaz, ainda é oferecido em várias partes do mundo por proprietários de câmaras hiperbáricas. Merece menção por razão histórica: teve seus possíveis efeitos favoráveis publicados, em 1983, em estudo randomizado e duplo-cego (FISCHER; MARKS; REICH, 1983). Em 1983 esteve em “moda” uma dieta com reposição de molibdênio e cobre, defendida em monografia publicada em “editora científica alternativa” (CLARKE, 1983). Mais recentemente as atenções midiáticas estão voltadas para outras “terapias” alternativas: picada de abelha; Dieta de Cari Loder; Procarin (ou Prokaryn) um adesivo contendo histamina e cafeína, não aprovado por agências regulatórias, cujo uso é defendido (e comercializado) pela enfermeira Elaine De Lack, a qual sofre de EM e que também propõe Kalawalla (para EM Progressiva!) um extrato da planta *Polypodium leucotomos* (DELACK, 2011).

Charcot observava, com argúcia de clínico experiente, que, em casos de fundo histérico ou emocional, a fé religiosa apresentava mais poderes “curativos” do que a autoridade médica. As curas pela fé são sempre cercadas de controvérsias e paixões. A abordagem mais científica e sensata na área da Esclerose Múltipla foi a do neurologista e intelectual britânico Sir Henry Head (1895), com permissão da hierarquia católica romana, examinou as pessoas com doenças neurológicas que retornavam de peregrinação a Lourdes, não verificando nenhum caso de cura de EM. Nos dias atuais, todavia, o Bureau Médico de Lourdes (*Association Médicale Internationale de Lourdes*) lista pelo menos 3 “curas” miraculosas de EM em peregrinos de Lourdes, de um total de 67 miraculados reconhecidos, dentre os quais 80 % mulheres. (SANCTUARIES NOTRE-DAME DE LOURDES, 2011). Para combater os danos materiais e emocionais decorrentes do recurso a apelos infundados de cura (VAN DEN NOORT, 1984) as associações médicas, agências estatais de saúde e associações de pacientes portadores de EM, em todo o mundo, fornecem informações confiáveis pela internet ou via publicações e eventos. Um dos principais sítios do mundo, incluindo *links* com os ensaios clínicos terapêuticos em curso, é o da *National Library of Medicine e PubMed*:

O quadro 7 resume algumas fontes atualizadas e confiáveis de informação sobre terapias alternativas e dietas.

QUADRO 7 - Fontes de informação sobre terapias alternativas e dietas

• Terapias alternativas:

- Complementary and Alternative Medicine and MS:
<http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/treatments/complementary--alternative-medicine/index.aspx>(National Multiple Sclerosis Society)
- Ginkgo: <http://nccam.nih.gov/health/ginkgo/> NIH (National Center for Complementary and Alternative Medicine)
- Marijuana (Cannabis) and Multiple Sclerosis:
<http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/treatments/complementary--alternative-medicine/marijuana/index.aspx> (National Multiple Sclerosis Society)
- Symptom Management: <http://www.msfocus.org/symptom-mgmt.aspx>(Multiple Sclerosis Foundation)
- Thunder God Vine: <http://nccam.nih.gov/health/tgvine/> NIH (National Center for Complementary and Alternative Medicine)
- Vitamins, Minerals, and Herbs in MS: An Introduction
<http://www.nationalmssociety.org/download.aspx?id=154>(National Multiple Sclerosis Society) – PDF

- **Nutrição:**

- Nutrition and Diet: <http://www.nationalmssociety.org/living-with-multiple-sclerosis/healthy-living/nutrition-and-diet/index.aspx>(National Multiple Sclerosis Society)
-

No Brasil, a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla – ABEM contem excelentes textos sobre EM, com detalhamento dos direitos dos pacientes. A ABEM foi fundada em julho de 1984 por Ana Maria Almeida Amarante Levy, juntamente com o Dr. Renato Basile (ambos portadores de EM e já falecidos). O Dia Nacional de Conscientização da Esclerose Múltipla é 30 de agosto e foi instituído pela Lei nº11.303/06, de 11/05/2006.

O advento dos ensaios terapêuticos controlados, a partir da década de 1950 propiciou a busca objetiva da verdade e afastamento da credulidade com esperanças de milagre.

O pioneiro da realização de ensaio terapêutico controlado foi o médico da marinha britânica James Lind (1716-1794) com seu famoso estudo controlado de bordo, de marinheiros com escorbuto, no qual comparou o uso de frutas cítricas com outros tratamentos, demonstrando a eficácia dos cítricos. (1753: '*A Treatise of the Scurvy*'). Outro marco importante foi o conjunto de meticolosos estudos de William Withering sobre os efeitos, na insuficiência cardíaca congestiva (*dropsy*), dos extratos da *purple foxglove* (*digitalis purpúrea*), usados em poções de “bruxas” da região de Shropshire, na Inglaterra. Withering foi pioneiro no uso da história natural da doença, como controle para determinar eficácia de uma terapia. Alguns estudos terapêuticos observacionais em EM, no futuro, poderão não usar placebo por razões éticas e terão o conhecimento da história natural da EM como comparador, exatamente como fez Withering em 1785.

A técnica científica e estatística dos ensaios clínicos randomizados foi inicialmente desenvolvida em pesquisas agrícolas entre 1920 e 1930, por Ronald Aylmer Fisher. Em 1946 foi introduzido na Medicina por Bradford Hill para estudar o tratamento da tuberculose com a estreptomicina e PAS.

Primeiros ensaios clínicos com corticosteroides

A aplicação de metodologia mais rigorosa à condução de ensaios clínicos em EM teve início entre 1950 e 1960. Durante esse período a natureza imunológica da EM passou a

ser aceita universalmente. A associação desses dois fatores ensejaria, na década de 1950, a realização dos primeiros ensaios terapêuticos clínicos com corticosteróides. Já em 1912 se sugeria o uso de “extrato de suprarenal” para tratar EM. A “substância X” (ou “composto E”, mais tarde chamado cortisona) da suprarenal e sua utilidade no tratamento da artrite reumatóide valeram a Philip S. Hench o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1950. O uso da cortisona, desenvolvida pelo bioquímico Edward C. Kendall, da Mayo Clinic, EUA, era inicialmente limitado pela sua escassez e alto preço; Kendall, que antes isolara a tiroxina, também recebeu o Nobel de 1950 por seus trabalhos com a cortisona.

O estudo duplo-cego de terapia com ACTH, com controles de solução salina, de Henry Miller e colegas, em Newcastle (UK), entre 1958 e 1961, foi o pioneiro dentre os ensaios terapêuticos sérios (MILLER *et al.*, 1961). Leo Alexander, neurologista americano com ascendência alemã, foi entusiasmado defensor do uso de ACTH para tratar EM, popularizando o “Regime Alexander” no período pós II guerra mundial; sua escala de avaliação de incapacidade foi abandonada em virtude de complexidade. Alexander foi importante testemunha médica no processo dos médicos nazistas e seus experimentos em seres humanos. Uma dolorosa constatação foi que dois desses nazistas eram eminentes neurologistas e neuropatologistas com contribuições para a pesquisa em EM: Hallervorden e Schaltenbrandt. Alexander é o autor dos documentos iniciais que serviram de base para o Código de Nuremberg de Ética em Pesquisas Clínicas (SHEVELL, 1998).

Na década seguinte foi finalizado, nos EUA, importante ensaio terapêutico com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina) (ROSE *et al.*, 1970); esse estudo multicêntrico (envolveu 10 grandes centros), duplo-cego e controlado com placebo; conduzido por Augustus Rose, chefe de Neurologia na Universidade da Califórnia, Los Angeles, EUA. Foi talvez o estudo mais rigoroso realizado até então; demonstrou efeito modesto do ACTH. Apesar de resultados quase marginais, o ACTH permaneceu como tratamento padrão da EM até a década de 1980, quando, mais uma vez seguindo o exemplo e experiência dos reumatologistas, foi introduzido o uso de altas doses endovenosas de metilprednisolona (MP) durante poucos dias (pulsoterapia). O primeiro grande ensaio terapêutico com MP endovenosa foi realizado por Compston em Cambridge (MILLIGAN; NEWCOMBE; COMPSTON, 1987). Está demonstrado de modo incontroverso que os corticoides aceleram a recuperação clínica nos surtos agudos de EM; assim, a partir da década de 1980 o tratamento dos surtos de EM com MP em pulsos endovenosos tem sido a conduta padrão.

Por outro lado, o uso dos corticoides na profilaxia de recorrências ou surtos de EM, ou visando sustar a progressão da doença, carece, até os dias atuais de estudos geradores de evidências definitivas. Tem sido sustentado como axiomático que os corticoides não exercem efeito favorável sobre a história natural da EM, mesmo em face da inexistência, de estudos adequados, devidamente controlados e de longa duração, para estabelecer a validade desse axioma. Com base na hipótese de que os corticoides poderiam retardar ou prevenir as lesões tissulares irreversíveis mediante a inibição de mecanismos de excitotoxicidade relacionados com o óxido nítrico, foi realizado o principal estudo controlado (ZIVADINOV *et al.*, 2001), com duração de 5 anos; nele foram randomizados 88 pacientes ambulatoriais com EM-RR, com EDSS ≤ 5.5 , para receber corticóides somente na vigência de surtos ou para se submeter a um esquema pré-determinado de corticoides (a cada 4 meses durante 3 anos, em seguida a cada 6 meses durante 2 anos). O esquema usado foi de metilprednisolona (MP) 1.000 mg E.V. / dia, durante 5 dias, seguido de 4 dias de “desmame” com prednisona oral (50 mg por 2 dias, em seguida 25 mg por 2 dias). Foram critérios de inclusão o não-uso de corticoides nos 3 meses anteriores e de imunomoduladores. Apenas os radiologistas eram avaliadores cegos, sendo a falta de cegamento dos avaliadores clínicos a principal falha do estudo. Sem embargo dessas limitações, o esquema de corticoide periódico mostrou resultados favoráveis, tanto nos desfechos clínicos secundários (progressão da doença medida pelo EDSS) como nos desfechos primários (imagem por RM: volume de lesões em T1 e volume de parênquima cerebral). A falta de cegamento dos avaliadores clínicos torna menos confiáveis as observações de melhora clínica; embora os observadores radiológicos fossem cegos - e suas observações robustamente confiáveis - deve ser ressaltada a incerta validação de medidas de atrofia cerebral como desfecho definitivo nos estudos terapêuticos em EM (NOSEWORTHY *et al.*, 1994) .

Outra avaliação de interesse sobre o efeito de corticóides na redução de surtos de EM foi realizado em um grupo de mulheres portadoras de EM-RR no puerpério, período documentado como de maior incidência de surtos em comparação com o período da gravidez (CONFAVREUX *et al.*, 1998b; VUKUSIC *et al.*, 2004). Nesse estudo De Sèze *et al.* (2004), com limitações decorrentes do uso de controles históricos, 20 mulheres, logo após o fim da gravidez, foram tratadas profilaticamente com metilprednisolona E.V. (1 g / mês), por 6 meses, sendo observada grande redução da frequência de surtos ($0,8 \pm 0,41$) em comparação com 22 outras puérperas (controles históricos ou não-concorrentes) observadas de modo expectante alguns anos antes ($2 \pm 0,66$).

Também com base na noção de que a EM tem mecanismos imunológicos, muitas tentativas de suprimir ou modificar o sistema imune (afora o uso de corticosteroides) foram empreendidas na segunda metade do século XX; algumas dessas intervenções ainda são usadas nos dias presentes, principalmente em casos de evolução grave da doença.

A troca terapêutica de plasma (plasmaférese) tem sido estudada em EM desde 1980, com base na hipótese de que o plasma do paciente com EM contém proteínas ou outras substâncias que medeiam a inflamação e a desmielinização. Em 1985 foram estudados 54 pacientes com EM crônica progressiva, os quais, além de receber baixas doses orais de ciclofosfamida e prednisona, foram randomizados para receber verdadeira ou falsa (*sham*) plasmaférese (PF) semanal, por 20 semanas; esse estudo mostrou que os pacientes submetidos à verdadeira-PF apresentavam maior probabilidade de melhora do que aqueles submetidos à falsa-PF (KHATRI *et al.*, 1985). Weiner *et al.* (1989) estudaram 116 pacientes com recorrências (surtos) agudas de EM, randomizando-os para receber verdadeira-PF ou falsa-PF (*sham*), ambos em associação com uso de ACTH e ciclofosfamida, durante 24 meses; embora os pacientes submetidos à verdadeira-PF tenham se recuperado mais rápido dos surtos, nenhuma diferença significativa a longo prazo foi encontrada entre os dois grupos, mesmo quando analisando subgrupos de EM, tais como EM-RR (recorrente-remitente) ou EM-crônica progressiva.

O *Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group* comparou quatro opções de tratamento em pacientes com EM progressiva:

- 1) ciclofosfamida E.V. e prednisona oral;
- 2) ciclofosfamida oral diária e prednisona em dias alternados;
- 3) verdadeira-PF semanal;
- 4) placebo oral e falsa-PF.

Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses, com uma média de 30 meses, não sendo observada diferença entre os grupos, numa análise primária das taxas de falha terapêutica; além disso, não foram detectadas diferenças nas proporções de pacientes que melhoraram entre os grupos, durante o tempo do estudo. Assim, constatamos que no estudo de que mostra melhora com uso de verdadeira versus falsa plasmaférese, todos os pacientes faziam uso concomitante de drogas imunossupressoras (WEINER *et al.*, 1989). Já naquele estudo canadense, único no qual verdadeira-PF foi comparado com falsa-PF e com imunossupressor, nenhum benefício da plasmaférese isolada foi observado. Foi sugerido em um estudo que plasmaférese, sem o uso concomitante de imunossupressores, pode ser

benéfica em certos casos de EM aguda fulminante (variante de Marburg), em pacientes que não respondiam a pulsos de metilprednisolona EV (RODRIGUEZ *et al.*, 1993).

Uma meta-análise de 1995, a partir de seis estudos controlados prospectivos, indica resultados positivos, porém modestos da plasmaférese no tratamento da EM, em formas crônicas progressivas (VAMVAKAS; PINEDA; WEINSHENKER, 1995).

O papel definitivo da plasmaférese na EM continua indefinido, sendo reconhecida sua provável utilidade em casos de EM fulminante. A American Academy of Neurology (1996), em suas diretrizes terapêuticas, classifica a plasmaférese como promissora, com base em algumas evidências Classe I, evidências decorrentes de um ou mais ensaios clínicos bem projetados, randomizados e controlados.

O uso de imunoglobulina por via endovenosa (IGEV) para tratar EM se fundamenta nas suas diversas ações sobre mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da EM. Antes mesmo da elucidação parcial de seus mecanismos de ação passou a ser usada empiricamente em várias enfermidades autoimunes; a primeira série publicada, testando o uso terapêutico de IGEV em EM, é encontrada em 1982, na Alemanha (ROTHFELDER *et al.*, 1982). Como a IGEV é produzida a partir de *pools* de sangue de doadores sadios, pode conter anticorpos anti-idiotípicos que exercem efeitos regulatórios na produção de anticorpos e na atividade dos linfócitos (TENSER *et al.*, 1993). Também é possível que a IGEV bloqueie os receptores Fc dos macrófagos reduzindo-lhes o efeito auto-agressivo (JUNGI *et al.*, 1990); ou a IGEV pode agir como receptor para componentes do complemento ativado, impedindo, assim, a ligação destes com a superfície dos oligodendrócitos e com proteínas da mielina (FRANK *et al.*, 1992). Além disso, a IGEV pode causar infrarregulação da produção de citocinas e neutralizar citocinas inflamatórias (ANDERSON *et al.*, 1993).

Experimentos em camundongos demonstraram que a IGEV pode promover remielinização dentro de lesões desmielinizadas induzidas pelo vírus Theiler (RODRIGUEZ; LENNON, 1990). O significado clínico desse mecanismo obteve algum apoio em estudo não controlado de cinco pacientes com neurite óptica por EM: após um período de deficiência visual estável, entre 7 meses e 4 anos, tratamento com IGEV pareceu levar, após 2 meses, a algum aumento permanente da acuidade visual e da visão de cores (VAN ENGELEN *et al.*, 1992). Um ensaio terapêutico controlado por placebo, randomizado e duplo-cego testou a hipótese de que a administração repetida de IGEV poderia determinar, mediante presumível remielinização, algum grau significativo de recuperação de paralisia aparentemente irreversível em pacientes com EM (NOSEWORTHY *et al.*, 2000a): nenhum efeito favorável

foi observado . O mesmo grupo da Mayo Clinic demonstrou ausência de melhora da acuidade visual em pacientes com sequelas de neurite óptica inflamatória desmielinizante (NOSEWORTHY *et al.*, 2001). A conclusão atual é de que IGEV não tem papel terapêutico para promover remielinização no arsenal terapêutico da EM.

Pequenas séries, abertas e não-controladas analisaram a IGEV no tratamento da EM-RR (SCHULLER; GOVAERTS,1983) (ACHIRON *et al.*,1992, 1996). Merece maior destaque o ensaio terapêutico de IGEV em EM-RR realizado em vários centros na Áustria (FAZEKAS *et al.*, 1997). Esse foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com duração de 2 anos, no qual se comparou IGEV (0,15 a 0,2 mg/kg de peso corporal, 1 vez/mês) com placebo de solução salina; a análise de *intenção de tratar* mostrou que o tratamento com IGEV exercia um efeito benéfico na progressão da incapacidade (desfecho primário) e na redução de surtos (desfecho secundário).

A primeira avaliação sistemática do assunto (BRILL *et al.*, 1999) recomendava IVEG na categoria de “segundo – recurso “. Uma meta-análise de quatro pequenos estudos duplo-cegos de IGEV no tratamento da EM-RR, foi publicada em 2002 (SORENSEN; FAZEKAS; LEE, 2002). Embora esses quatro estudos tenham demonstrado que a IGEV seria eficaz (redução da frequência de surtos, da progressão e do número de lesões captantes de gadolínio), a meta-análise deles se justificava pela necessidade de se comparar a eficácia da IGEV com os novos imunomoduladores (interferona- β e acetato de glatiramer) cuja eficácia havia sido demonstrada em ensaios clínicos com “*n*” bem maior. A meta-análise constatou evidências concordantes a favor de a IGEV reduzir a frequência de surtos e a progressão; concluiu-se pela indicação desse tratamento com “segunda linha” , com dosagem Ideal ainda incerta.

Mais recentemente, tem sido tentada a associação de IGEV à metilprednisolona (MP) EV para testar a hipótese de que a associação IGEV + MP aceleraria e otimizaria a recuperação dos surtos em pacientes com EM-RR, em comparação com o uso de MP apenas: não foi demonstrado benefício significativo da associação (SORENSEN *et al.*, 2004).

Importante ensaio clínico multicêntrico controlado (ESIMS) (31 centros europeus e canadenses) do uso, durante 27 meses, de IGEV em EM-SP (EM secundariamente progressiva) foi iniciado antes de 2000 (HOMMES; MAAS-ENRIQUEZ, 2000) e teve seus resultados relatados em 2004: o grupo tratado usou dose alta mensal de IGEV (1 g/kg de peso corporal) e o grupo controle usou volume equivalente de albumina a 0,1%. Não foram observadas respostas significativas nos desfechos clínicos nem na imagem por RM (HOMMES *et al.*, 2004; FAZEKAS *et al.*, 2005).

Três importantes revisões recentes do uso de IGEV no tratamento da EM não apontam conclusões definitivas, quer sobre eficácia (ACHIRON; MIRON, 2005; FAZEKAS *et al.*, 2007), quer sobre dose ideal (FAZEKAS *et al.*, 2008).

Introdução dos imunossupressores

Desde a década de 1960, praticamente todo novo tratamento imunossupressor que surgia era experimentado em EM, quase sempre com resultados “promissores” iniciais, seguidos de desapontamento após estudos controlados. Uma rápida revisão histórica desse assunto é relevante, inclusive porque alguns imunossupressores ainda fazem parte do arsenal terapêutico para tratar EM nos dias atuais.

A azatioprina (AZA) é ainda usada em diversos centros que tratam EM, principalmente como alternativa nos casos de EM secundariamente progressiva (EM-SP). A facilidade do uso oral, o custo relativamente baixo e a origem europeia de muitos estudos que demonstram possíveis benefícios da AZA - explicam sua adoção frequente na Europa em comparação com a América do Norte, a despeito dos seus efeitos adversos (depressão da medula óssea, náuseas, vômitos, erupção cutânea, hepatotoxicidade, favorecimento de neoplasias). A AZA é um agente citotóxico que interfere na síntese de purinas pelo seu metabólito mercaptopurina, um análogo da purina que inibe a síntese de DNA. As reações imunes, tanto mediadas por células como mediadas por anticorpos, são deprimidas pela azatioprina, visto que essa substância inibe a proliferação clonal na fase de indução da resposta imune, através de uma ação citotóxica sobre as células em divisão. Em 1984 já se acumulavam 15 anos de experiência com a AZA no tratamento da EM (LHERMITTE *et al.*, 1984). Em 1991, duas revisões do uso da AZA em EM merecem destaque: uma delas enfocando pacientes com EM-RR (GOODKIN *et al.*, 1991); e uma meta-análise do uso da AZA, publicada em 1991 (YUDKIN *et al.*, 1991), a qual detectou pequena vantagem do uso da AZA com relação ao aumento da incapacidade (medida pela escala EDSS) após 2 anos, e com relação à redução de surtos durante até 3 anos; os autores questionam se os efeitos marginalmente favoráveis da AZA compensam seus efeitos adversos no longo prazo. Continua pertinente a advertência de J.H.D. Miller, há mais de 50 anos, ao levar em conta a sobrevida média de 20 anos observada, naquela época, nos pacientes com EM, em Belfast : “ *So that you must think twice before you submit patients to dangerous therapy, because, on the whole, the majority of patients get along very well*” (“Você deve pensar duas vezes antes de

submeter pacientes a terapia perigosa, porque, de modo geral, a maioria dos pacientes se sai muito bem “) (MURRAY, 2005 , p. 435).

A ciclofosfamida (CF) também tem sido ponto de controvérsia na história da terapia da EM; como agente citostático alquilante, seu perfil de efeitos colaterais é significativo, incluindo cistite hemorrágica (causada pelo seu metabólito acroleína e prevenível pelo uso do *Mesna*, (sódio 2-mercapto-etanossulfonato) e câncer de bexiga (DE RIDDER *et al.*, 1998). Desde 1969 a CF passou a ser usada em EM, inicialmente em estudos não controlados (MILLAC; MILLER, 1969; GONSETTE; DEMONTY; DELMOTTE, 1976). Um ensaio terapêutico negativo foi publicado já em 1973 (CENDROWSKI, 1969, 1973). Drachman *et al.* (1975) reportaram ineficácia da CF para tratar surtos (recorrências) agudos de EM. Mesmo assim, como veremos adiante (Revisão da Literatura), a CF continuou a ser usada em muitos centros em todo o mundo. Um ensaio clínico multicêntrico do uso da ciclofosfamida em EM, durando cinco anos, foi publicado em 1993 (WEINER *et al.*, 1993a), com relato de efeitos benéficos a longo prazo, porém com significativo e perturbador rol de efeitos adversos. Os resultados desse estudo são questionados por estudo multi-cêntrico canadense (NOSEWORTHY; EBERS; GENT, 1991) no qual não foram demonstrados efeitos benéficos, senão efeitos adversos significativos. O debate continua, estando a CF reservada, como uma das opções terapêuticas, na maioria dos centros, para casos graves e de progressão rápida .

O “*PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA*” (PCDT-EM) do Ministério da Saúde, Portaria nº 493 de 23 de setembro de 2010, não aconselha o uso de ciclofosfamida porque “não foram localizados estudos clínicos relevantes para o uso da ciclofosfamida no tratamento da esclerose múltipla” (BRASIL, 2010).

A ciclosporina (um peptídeo cíclico de 11 resíduos de aminoácidos) foi utilizada em pequenas séries não-controladas de casos, desde 1984, no Canadá, em virtude de seu potente efeito imunossupressor sem efeito sobre a reação inflamatória aguda); é eficaz em modelos animais de EAE (suprimindo produção de Interleucina-2 pelas células T e inibindo a ativação de células T). Um estudo multicêntrico mais definitivo (KAPPOS *et al.*, 1988) foi realizado na Alemanha, e não mostrou resultados significativos, além de revelar um perfil intolerável de efeitos colaterais (principalmente lesão renal, afóra hipertensão arterial, lesão hepática e encefalopatia), mesmo sem ocorrer efeito depressor sobre a medula óssea.

Os ensaios terapêuticos com o metotrexato (MTX) datam dos últimos 20 anos, embora esse antimetabólito e antagonista do folato (inibidor da diidrofolato-redutase) já fosse

conhecido há meio século. Em um estudo-piloto Currier *et al.* (1993) demonstraram redução na frequência de surtos em pacientes com EM-RR tratados com MTX em baixas doses orais, porém nenhum efeito na incapacidade de pacientes com EM progressiva. A partir de 1995 foram publicados estudos randomizados e placebo-controlados (GOODKIN *et al.*, 1995, 1996) do uso de MTX em pequena dose oral (7,5 mg por semana) em pacientes com EM progressiva, em suas formas secundariamente e primariamente progressiva, ainda capazes de deambular com ajuda (EDSS \leq 6.5); foi documentado um pequeno efeito favorável (em alguns testes de habilidade motora dos membros superiores e na evolução das lesões na RM). Pequeno benefício com relação a lesões captantes de gadolínio e alguma melhora nos surtos - foram os resultados reportados em estudo preliminar aberto de 15 pacientes com EM-RR, comparando a adição versus a não adição de MTX oral (também pequena dose de 20 mg em dose única semanal) à interferona beta 1-a (CALABRESI *et al.*, 2002). Em face dos resultados pouco significativos, a despeito do bom perfil de efeitos adversos em pequenas doses, o MTX é pouco utilizado na prática clínica nos dias atuais.

A cladribina (2-clorodeoxiadenosina), um indutor específico de apoptose em linfócitos em repouso e em divisão, foi desenvolvida no Instituto e Clínica Scripps, na Califórnia, EUA. Após experiência inicial com seu uso em leucemias e linfomas, na década de 1980, foi publicado, em 1994, estudo comparando pulsos mensais de cladribina (administrada por cateter intravenoso implantado) com placebo, em 51 pacientes com EM progressiva crônica (SIPE *et al.*, 1994); após 12 meses, alguma supressão (até 80 %) de atividade na RM foi observada nos casos tratados, afora discreta estabilização clínica.

A Mitoxantrona (MTZ) (ou mitozantrone) é um agente sintético antineoplásico do grupo antracenodiona (um antibiótico antraciclina citotóxico, relacionado com a doxorubicina e com a daunorrubicina). A MTZ interage com a topoisomerase-2, intercalando-se com o DNA e inibindo a síntese de DNA e RNA; suprime, assim, a imunidade mediada por células T, por células B e por macrófagos (KHOURY *et al.*, 2002). Os estudos farmacocinéticos da Mitoxantrona mostram um provável mecanismo bimodal de morte celular: apoptose em concentrações séricas mais baixas e lise celular em concentrações mais altas (NEUHAUS *et al.*, 2007). Assim, a MTZ aparentemente age *via* efeitos imunossupressores de curto prazo, pela indução de lise celular (levando a redução dos leucócitos sanguíneos pós-infusão) e inibindo a proliferação de células imunes. Um impacto imunológico da MTZ em longo prazo, parece também ocorrer, mesmo em baixas concentrações, pela indução de morte celular programada em células apresentadoras de antígenos (NEUHAUS *et al.*, 2005). A experiência clínica é consistente com essa hipótese,

pois se tem observado efeitos clínicos da MTZ em casos de EM até 1 ano após o tratamento (GONSETTE, 1996; KHOURY *et al.*, 2002).

O uso da mitoxantrona (12 mg/m^2) no tratamento da EM foi introduzido em estudo não-controlado de 12 pacientes com EM que apresentavam rápida progressão de incapacidade (MAUCH *et al.*, 1992); houve estabilização clínica em todos, e oito deles apresentaram melhora após 1 ano; houve também importante redução (de 169 para 10) na quantidade de lesões captantes de gadolínio. Em seguida, um pequeno estudo aberto avaliou a MTZ em 13 pacientes com EM progressiva (NOSEWORTHY *et al.*, 1993): não foram documentados efeitos significativos sobre a progressão a longo prazo nem sobre a atividade da doença avaliada por RM. Mais adiante foi publicado (EDAN *et al.*, 1997) estudo randomizado multicêntrico de MTZ (20 mg/m^2 / mês, por 6 meses) em 42 pacientes com formas agressivas de EM que vinham recebendo metilprednisolona EV mensalmente; foi observada redução de até 90% no número médio de lesões captantes de gadolínio (semelhante ao que se observa em outros esquemas imunossupressores agressivos); houve também um aparente benefício da MTZ na frequência de surtos e na progressão da incapacidade.

O estudo europeu multicêntrico (17 centros na Alemanha, Bélgica, Hungria e Polônia) de mitoxantrona (HARTUNG *et al.*, 2002) exerceu forte influência na sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), EUA, para tratar EM progressiva. Nesse estudo duplo-cego e placebo-controlado foram randomizados 194 pacientes com EM progressiva com surtos ou EM secundariamente progressiva sem surtos (EM-SP); o grupo tratado usou MTZ (5 ou 12 mg/m^2), EV, a cada 12 semanas, por 24 meses; o grupo placebo usou 3 mg de azul de metileno. Ao cabo de 24 meses o grupo que mais mostrou benefícios (aferidos por uma composição de vários indicadores clínicos) foi aquele tratado com 12 mg/m^2 de MTZ; as limitadas evidências dão apoio à noção de que a mitoxantrona reduz a frequência de surtos e reduz as evidências (por RM) de quebra da barreira hematoencefálica em pacientes com EM muito ativa. Usando a abordagem da análise da intenção de tratar, ou *numbers needed to treat* (NNT) (número necessário para tratar = $1 / \text{taxa de eventos em controles} - \text{taxa de eventos em tratados}$) (LAUPACIS *et al.*, 1988) foi demonstrado que 11 pacientes com EMSP precisariam ser tratados por 2 anos para se prevenir a piora de 1 paciente em 1 (um) ponto EDSS.

A posição do *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology* é de cautela na indicação da MTZ e sugere mais estudos (GOODIN *et al.*, 2003).

O perfil de efeitos adversos da mitoxantrona merece comentários. A mitoxantrona foi associada a amenorreia secundária, durando pelo menos 1 ano, em até 25% das mulheres tratadas com doses mais altas. Náuseas e alopecia moderada também são comuns. Como a MTZ inibe a topoisomerase-2, predispõe a leucemia, com risco estimado entre 0,1 até 0,21 % (GHALIE *et al.*, 2002; VOLTZ *et al.*, 2004; BOSCA *et al.*, 2008). Outro preocupante efeito adverso é sua cardiotoxicidade imediata e tardia (miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular) relacionada a dose cumulativa, apresentando-se até 80 meses após encerrado seu uso em dose cumulativa total de 144 mg/m² (GOFFETTE *et al.*, 2005).

Em conclusão, o papel da **mitoxantrona** no tratamento da EM continua controverso, principalmente em consequência do acúmulo de novas evidências de efeitos colaterais graves (como leucemia e cardiotoxicidade) dificilmente justificados em enfermidade crônica com longa sobrevida como a EM (BOSCA *et al.*, 2008).

O “PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ESCLEROSE MÚLTIPLA” (PCDT-EM) do Ministério da Saúde, Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010, recomenda evitar o uso de mitoxantrona em virtude do “baixo perfil de segurança” (BRASIL, 2010).

Em 1998 foi publicado ensaio clínico fase III (NOSEWORTHY *et al.*, 1998) visando determinar se o uso prolongado de sulfasalazina reduziria a atividade da doença em pacientes com EM ativa; nessa época não havia terapias aprovadas para EM e o primeiro ensaio definitivo clínico com interferona beta ainda não havia sido concluído. Sulfasalazina é um agente oral bem tolerado, com várias moderadas ações imunossupressoras presumidas, além de moderada eficácia no tratamento de outras doenças crônicas imuno-mediadas, como artrite reumatóide e doença intestinal inflamatória. A conclusão final foi de ausência de benefício.

Micofenolato de mofetil, antineoplásico utilizado em pacientes transplantados; sua produção foi recentemente autorizada à FIOCRUZ pela companhia proprietária da patente, possibilitando sua produção a custo mais baixo (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ-FIOCRUZ, 2011). Há interesse em estudar seu uso em formas agressivas de EM e em Neuromielite Óptica.

Evolução da terapêutica atual da Esclerose Múltipla

A terapêutica atual da Esclerose Múltipla se baseia predominantemente no grupo de substâncias coletivamente definidas como imunomoduladores: interferonas α e β , e acetato

de glatiramer. Em 1993 a interferona β -1b foi a primeira terapia demonstrada eficaz em alterar a história natural da EM-RR, iniciando a era da terapia moderna da Esclerose Múltipla (LUBLIN, 2005). A terapia com os imunomoduladores é também chamada de Terapia Modificadora da Doença (TMDs) (*Disease-Modifying Therapy*) como forma de tornar clara sua natureza não curativa; é comum na literatura sobre EM, referência aos tratamentos com os TMDs.

O termo imunomodulador se refere ao seguinte conjunto de ações e características:

a) ausência de propriedades supressoras da imunidade em geral;

b) deslocamento do equilíbrio das respostas imunes de um meio (ou estado) pró-inflamatório e autoimune (mediado por citocinas Th-1 liberadas por células T auto-reativas) em direção a um meio mais benéfico e anti-inflamatório (mediado por citocinas Th-2 secretadas por células T regulatórias) (HARTUNG *et al.*, 2004; NEUHAUS *et al.*, 2007).

Na década de 1950 foi observado que, durante uma infecção viral em cultura de tecido, ocorria a liberação de uma substância solúvel no meio de cultura; esse fluido da cultura de tecido podia ser colhido e usado para proteger outras células. A substância seria uma proteína capaz de “interferir” na infecção viral das células: foi então denominada interferona. As interferonas foram descobertas de modo independente por dois grupos nos anos 1950: por Isacs e Lindemann (1957) e por Nagano e Kojima (1958). As interferonas foram inicialmente usadas para tratar EM devido a suas propriedades antivirais (JACOBS; JOHNSON, 1994; JOHNSON, 1997).

Os trabalhos pioneiros de Larry Jacobs (1938-2001) merecem menção. Inicialmente Jacobs *et al.* (1981) conduziram um ensaio piloto não cego de interferona- β (IFN- β) natural, injetada por via intratecal em 20 pacientes. Foi observado um efeito favorável na frequência de surtos, justificando extensão do trabalho para um estudo parcialmente cego, punção lombar simulada como controle no qual 69 pacientes tratados também mostraram redução na frequência anualizada de surtos em comparação com os controles (JACOBS *et al.*, 1986, 1987). A via intratecal de administração e a dificuldade de obter interferona natural representavam empecilhos relevantes; somaram-se relatos de aumento de atividade da EM em pacientes que recebiam interferona natural (MILANESE *et al.*, 1990). Os avanços seguintes foram:

a) a demonstração de que a interferona- β recombinante era eficaz por administração parenteral;

b) o reconhecimento de que os efeitos imunológicos e as situações fisiológicas que caracterizam a liberação dos interferonas de ocorrência natural são diferentes se comparadas as interferonas α e β com a interferona- γ (interferona-gama). Os ensaios clínicos e estudos subsequentes conduziram à conclusão de que a interferona- γ é contraindicada em EM (pois tem efeitos predominantemente pró-inflamatórios) e de que a interferona- α parece não ser eficaz.

A interferona- β passou então a ser testada intensamente a partir de 1990, associada a concomitante interesse da imprensa leiga (frequentemente mal informada) e da indústria farmacêutica (com importantes ganhos em vista). Entre 1993 e 1996, época das publicações iniciais dos estudos sobre as interferonas-beta, as pressões de grupos de interesse em todo o mundo levou à aprovação de seu uso, muito embora, até hoje, não existe uma definição consensual e baseada em evidências do que seria um paciente que “responde” ou “não responde” ao tratamento com os interferonas.

Moléculas que inibem a ligação célula T – peptídeo: a busca de outra estratégia de tratamento da Esclerose Múltipla

A busca de promover anergia clonal se fundamenta no princípio de que as respostas imunes podem ser manipuladas pelo uso de peptídeos ou outras moléculas que mimetizam o ligante de célula T de ocorrência natural. Essas estratégias têm sido testadas no tratamento da EM.

A tentativa de inibir processos autoimunes com antígenos orais fundamentou um ensaio clínico duplo-cego de mielina bovina oral comparada com placebo em trinta pacientes com EM-RR (WEINER *et al.*, 1993b); os resultados foram duvidosos; estudo multicêntrico controlado fase três de mielina oral (515 pacientes, 14 centros) teve resultados negativos publicamente conhecidos, porém nunca publicados (NOSEWORTHY *et al.*, 2006).

Nos últimos dez anos algumas tentativas terapêuticas com ligantes peptídicos projetados para interferir com respostas de células T (imunoterapia antígeno-específica) resultaram em fracasso e efeitos adversos (inclusive indução de surtos) (BIELEKOVA *et al.*, 2000).

As células T como alvos no tratamento da Esclerose Múltipla

A observação de alguns benefícios da imunossupressão no tratamento da EM conduziu logicamente à busca de meios para intervir na sequência de eventos que leva à lesão tissular.

As abordagens tentadas, desde os anos 1980, todas fundadas na hipótese central do papel das células T na patogênese da desmielinização inflamatória, se distribuem nos seguintes grupos (HOHFELD, 1997):

- a) uso de anticorpos monoclonais buscando efeitos imunológicos mais precisos do que a imunossupressão inespecífica;
- b) uso de substâncias capazes de bloquear o reconhecimento entre as células apresentadoras de antígeno e os linfócitos;
- c) vacinação com células T visando causar depleção de populações de linfócitos auto-reativos;
- d) transplante de medula óssea.

A globulina anti-linfocítica, tendo como alvo os linfócitos circulantes, foi testada em estudo duplo-cego e placebo-controlado de 43 pacientes com EM-RR; houve associação de azatioprina e prednisolona. Os investigadores relataram benefício marginal (MERTIN *et al.*, 1982).

Três ensaios terapêuticos de irradiação linfóide total foram empreendidos, com resultados pouco encorajadores. Comparando irradiação linfóide total com falsa irradiação, em 45 pacientes com EM-SP, foi demonstrada modesta redução da progressão nos pacientes tratados que atingiam linfopenia $< 850/\text{mm}^3$ (COOK, 1986). Em 1994 época em que os imunomoduladores já estavam disponíveis para uso, dificultando recrutamento de pacientes para tratamentos mais arriscados, 27 pacientes foram randomizados para verdadeira (1980 cGy) ou falsa irradiação linfóide total; não houve resultados clínicos significativos, exceto certa melhora na imagem por RM (WILES *et al.*, 1994). A associação de irradiação linfóide total e corticosteróides foi estudada em uma série de pacientes com EM-SP, já com incapacidade moderadamente intensa (EDSS > 6.5); pequeno benefício foi relatado (COOK *et al.*, 1995).

Anticorpos monoclonais no tratamento da EM: imunoterapia com alvos específicos

O desenvolvimento da terapêutica imunológica tem permitido projetar pequenas moléculas e anticorpos monoclonais direcionados a um único componente do sistema imune, deixando o resto intacto. Os processos de quimerização e humanização reduzem a imunogenicidade dos anticorpos terapêuticos, permitindo tratamentos repetidos e com maior duração (WINTER; MILSTEIN, 1991). Um único pulso de tratamento pode induzir alterações prolongadas no “comportamento” imunológico, por longo tempo após a reconstituição da população imune alvo do tratamento.

Diversos anticorpos monoclonais têm sido testados em Esclerose Múltipla. Em vários deles os efeitos adversos foram inaceitáveis; alguns estão se incorporando ao arsenal terapêutico disponível no século XXI.

* **Anti-CD6 e anti-CD2:** na década de 1980 foram testados anticorpos monoclonais de origem murina em pacientes com EM-SP; os resultados foram limitados, inclusive pelo desenvolvimento de anticorpos anti-camundongo (HAFLER *et al.*, 1986, 1988)

* **Anti-CD3:** testado em pacientes com EM, com resultados desanimadores, muitos efeitos adversos e formação de anticorpos anti-camundongo (WEINSHENKER *et al.*, 1991a)

* **Anti-CD4:** anticorpos anti-CD4 quiméricos foram testados em estudo exploratório randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, em 71 pacientes com EM-RR e EM-SP (VAN OOSTEN *et al.*, 1997); não foi observado efeito significativo no desfecho primário de eficácia, o número de lesões ativas na imagem por RM com captação de gadolínio, durante 9 meses. Houve uma redução estatisticamente significativa de 41 % no número de surtos clínicos (um desfecho clínico de eficácia secundário) após nove meses ($p = 0.02$), mas esse achado pode ser parcialmente determinado por falta de cegamento do médico avaliador. Os autores concluíram que o tratamento, embora induzindo uma redução substancial e duradoura do número de células CD4-positivas circulantes, não foi capaz de reduzir a atividade da EM conforme medida por imagem mensal por RM com gadolínio.

Os monócitos e linfócitos expressam em suas superfícies a glicoproteína $\alpha_4\beta_1$ integrina, a qual se liga à VCAM-1 endotelial e, por esse meio, medeia a adesão e migração transendotelial de células .

* **Natalizumabe (NTZ)** (anti-VLA4) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a molécula de adesão α_4 integrina ligando-se a ela na superfície dos leucócitos,

reduzindo, assim, a migração celular através da barreira hematoencefálica (BHE) e, por esse mecanismo, reduzindo a inflamação. NTZ é o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para tratamento de formas agressivas de EM.

* **Anti-CD52** (Campath-1H): esse anticorpo monoclonal humanizado tem como alvo o antígeno CD52 presente em todos os linfócitos e parte dos monócitos; ensaios abertos algo promissores, com importante redução de atividade na IRM, esbarraram em efeitos adversos inaceitáveis (doença de Graves, lesão renal, casos fatais de púrpura trombocitopênica idiopática) (COLES *et al.*, 1999a).

***Anti-CD25** (daclizumab): também um anticorpo monoclonal humanizado, dirigido contra o receptor de IL-2 nas células T ativadas; estudos abertos recentes, em pacientes que não respondiam a interferona β , mostraram alguns benefícios nos parâmetros de IRM (desfechos primários) e clínicos (redução da taxa de surtos e discreta melhora motora) (BIELEKOVA *et al.*, 2004). Com perfil de tolerância aceitável, seu uso dependerá de mais ensaios clínicos.

***Vacina anti-células T**: essa abordagem terapêutica consiste em eliminar células T auto-reativas antígeno-específicas mediante vacinação com células T submetidas a raios X e pré-ativadas contra a proteína básica da mielina (ZHANG *et al.*, 1993) ; um estudo piloto (MEDAER *et al.*, 1995) mostrou resultados variáveis, dependendo de especificidades antigênicas diferentes em alguns pacientes. Essa estratégia tem sido abandonada.

- **Transplante de células tronco hematopoiéticas**

O argumento a favor do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) nas doenças imune-mediadas se baseia na premissa de que, após ablação quase total do sistema imune do paciente, esse sistema imune reconstituído será reprogramado, resultando em uma remissão prolongada ou em redução do ataque imune-mediado contra o paciente. Não se sabe se os possíveis benefícios dessa terapia dependem mais da indução imunossupressora seguida de resgate pelas células tronco autólogas ou de alterações da tolerância imune para auto-antígenos. Independente do mecanismo exato, essa estratégia terapêutica tem se mostrado promissora em modelos animais e em pacientes com EM (BURT *et al.*, 1995, 1997).

Os ensaios terapêuticos iniciais com TCTH foram desenvolvidos por subespecialistas da área de oncologia médica, que usaram radicais regimes mieloablativos específicos para doenças malignas, e selecionaram pacientes com EM-SP com rápida

progressão de incapacidade (MCALLISTER; BEATTY; ROSE, 1997; MELONI *et al.*, 1999). Desde 2001 pequenas séries de pacientes têm sido submetidas a diversos protocolos dessa natureza, com respostas moderadas e intensos efeitos adversos, com mortalidade de pelo menos 5 %. Em uma série (BURT *et al.*, 2003) de pacientes com EM progressiva avançada, foi relatada piora (progressão) de vários pacientes e dois óbitos foram registrados, levando os autores a não recomendar, para pacientes com EM avançada, imunossupressão intensa com irradiação do corpo inteiro e transplante de células tronco hematopoiéticas. De um modo geral, esses ensaios clínicos iniciais com TCTH mostraram reações tóxicas mais intensas do que se antecipava, incluindo mortalidade relacionada ao tratamento e relacionada à doença, progressão da atrofia cerebral acompanhada pela IRM, e, em alguns pacientes, progressão continuada da incapacidade a despeito de grande redução das lesões captantes de gadolínio na IRM.

O consenso e recomendações de especialistas europeus em EM, sobre esse assunto, foi assim sumarizado (COMI *et al.*, 2000): os números são pequenos, o acompanhamento de pacientes é limitado e as evidências de benefícios clínicos são mínimas.

Ensaios com terapias inibidoras de macrófagos, micróglia, e de seus mediadores:

- **Anticorpos monoclonais anti-TNF- α** têm sido usados em artrite reumatóide com algum sucesso; os ensaios clínicos em EM têm sido decepcionantes, contrariando os argumentos teóricos. Alguns exemplos relevantes desses resultados negativos merecem menção:

* ***Lenercept*** (uma imunoglobulina recombinante contra o receptor solúvel p55 de TNF- α) causou exacerbação da EM e muitos efeitos adversos (ARNASON *et al.*, 1999; SCHWID; NOSEWORTHY, 1999).

* ***Etanercept*** e ***Infliximab***, testados em pacientes reumatológicos, causaram reações neurológicas devidas a desmielinização do SNC (MOHAN *et al.*, 2001).

- **Desoxispergualina** suprime a maturação de linfócitos e inibe a produção de radicais de oxigênio pelos macrófagos e demonstrou ações favoráveis em modelos experimentais de EAE (SCHORLEMMER; SEILER, 1991); um ensaio terapêutico placebo-controlado em pacientes com EM mostrou ausência de efeitos na IRM (KAPPOS *et al.*, 1994).

- **Pentoxifilina:** com efeitos supressores da produção de TNF- α , foi usada em ensaio clínico em pacientes com EM, causando piora clínica e de IRM em quase todos os pacientes (MYERS *et al.*, 1998).

- **Desferroxamina**, um agente quelante de ferro, foi testada em estudo aberto de 19 pacientes com EM progressiva, com intenção de prevenir a formação de radicais hidroxílicos, não demonstrou resultados relevantes ou confiáveis (LYNCH *et al.*, 1996).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Introdução e conceitos

2.1.1 Definição

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, predominantemente inflamatória e imuno-mediada (autoimune), classificada como Doença Desmielinizante e de etiologia desconhecida. Acomete principalmente as vias mielinizadas e os oligodendrócitos do Sistema Nervoso Central (SNC); há também lesão de axônios e dos próprios neurônios, provavelmente desde fases iniciais da doença, indicando provável mecanismo degenerativo associado (HAUSER; GOODIN, 2011).

2.2 Sintomas e sinais

2.2.1 Principais correlações anátomo-clínicas

As lesões (placas) na EM apresentam localizações anatômicas e consequências clínicas que merecem menção resumida, a seguir.

2.2.2 Lesões no sistema de vias descendentes (eferentes) motoras

Trazem como consequência disfunção dos movimentos apendiculares voluntários, principalmente movimentos finos das extremidades.

Nesse sistema estão incluídos: os feixes piramidais ou córtico- espinhais (desde sua origem cortical encefálica ou ao longo de seu curso eferente crânio-caudal pela substância branca sub-cortical, cápsula interna, tronco cerebral e medula espinhal antero-lateral); e os feixes rubroespinhais (desde sua origem nos núcleos rubros contralaterais, em seu trajeto de cruzamento no tegmento mesencefálico e pela medula espinhal lateral).

Outros feixes descendentes do sistema de vias descendentes (eferentes) motoras, que podem sofrer lesão na EM são listadas a seguir, com suas respectivas funções citadas entre parênteses :

- córtico-espinhal medial (movimentos axiais voluntários);
- tecto espinhal (orientação sensorimotora da cabeça);

- retículo espinhal pontino e bulbar (ajustes posturais antecipatórios);
- vestíbulo espinhal lateral (ajustes posturais para manutenção do equilíbrio corporal);
- vestíbulo espinhal medial (ajustes posturais da cabeça e do tronco).

As lesões bilaterais das vias córtico-espinhais, principalmente na medula espinhal, são as principais responsáveis pelas disfunções esfínterianas. Esses são sintomas relativamente comuns em pacientes com EM, contribuindo de maneira importante para redução de sua capacidade laborativa e qualidade de vida. São observadas, nessa categoria, queixas de: urgência e/ou incontinência urinária; retenção urinária com incontinência por transbordamento e possibilidade de hidronefrose e lesão renal em longo prazo; infecções urinárias de repetição; incontinência fecal; disfunções sexuais (disfunção erétil, disfunção ejaculatória; redução de libido).

2.2.3 Lesões nos subsistemas somestésicos aferentes.

Acarretam perturbações sensitivas (do tato fino, da propriocepção consciente e inconsciente e da sensibilidade dolorosa e térmica). Esses sistemas aferentes têm curso ascendente caudal – cranial, atravessando (e podendo aí ser lesionadas) as seguintes estruturas: medula espinhal dorsal ou anterolateral; tronco cerebral (núcleos das colunas dorsais, vias lemniscais, núcleos do trigêmeo), tálamos (e cerebelo, no caso da propriocepção inconsciente) e hemisférios cerebrais (até córtex somestésica no giro pós-central e córtex insular anterior).

2.2.4 Sintomas iniciais ou inaugurais

O início da EM pode ser convenientemente classificado em monossintomático ou polissintomático. Os sintomas e sinais de EM são notoriamente variados, frequentemente múltiplos e transitórios; se remitem inteiramente, como ocorre na forma EM-RR, podem vir a ser pouco lembrados por muitos pacientes. A maioria dos sintomas decorre de acometimento por inflamação e desmielinização de partes do sistema nervoso central (SNC) nas quais há densa concentração de fibras mielinizadas servindo a funções sensitivas e motoras, tronco cerebral, cerebelo, medula espinhal e nervos ópticos. Há várias séries analisando os sintomas iniciais de EM, todas com vieses decorrentes da seleção de pacientes (hospitalares versus

ambulatoriais versus da comunidade) e da natureza necessariamente retrospectiva desses inquéritos.

A primeira revisão importante dos sintomas iniciais de EM (55% com início polissintomático e 45% com início monossintomático) na era moderna foi a de McAlpine *et al.* (1972). Esses autores listaram, com as respectivas frequências, os sintomas e sinais listados a seguir:

- fraqueza em um ou mais membros: 35 %
- neurite óptica: 20 %
- parestesias: 20 %
- diplopia : 10 %
- vertigem : 5%
- distúrbios da micção: 5%
- outros: < 5%

Outra série muito referida é o estudo de veteranos de guerra dos EUA (KURTZKE; BEEBE; NORMAN, 1979), na qual Kurtzke introduziu a classificação dos sintomas por sistemas acometidos: motor, coordenação, sensitivo, tronco cerebral (sistema visual considerado à parte). Um único sistema acometido foi observado em apenas 14% dos casos. As mais frequentes combinações de sistemas acometidos no início da EM foram:

- todos os quatro sistemas: 14%
- sistemas motor e sensitivo: 12 %
- sistemas motor, coordenação e sensitivo: 12 %
- sistemas de coordenação e tronco cerebral: 10 %

Em uma série de 461 pacientes com EM clinicamente definida Paty e Poser (1984) encontraram como primeiros sintomas de EM: perda visual em um olho (17%); diplopia (13%); distúrbio sensitivo (36%); alterações não especificadas do equilíbrio e marcha (18%); fraqueza progressiva (10%); mielite aguda (6%). A maioria desses primeiros episódios parece ter sido monossintomática.

2.2.5 Lista de sintomas iniciais

Em correspondência de 1995, após consultar uma respeitável série de especialistas em EM da Europa e América do Norte, Poser publicou uma lista de sintomas iniciais de EM até hoje muito citada e reproduzida (POSER, 1995):

- **Sintomas Definitivos:** (devem durar pelo menos 24 horas)
 - Neurite óptica retrobulbar unilateral
 - Cegueira monocular para cores, adquirida.
 - Oscilopsia
 - Diplopia binocular verdadeira
 - *Tic douloureux* (< 40 anos)
 - Espasmo hemifacial (< 40 anos)
 - Redução aguda unilateral de audição (< 40 anos)
 - Vertigem não posicional aguda transitória (< 40 anos)
 - Disartria escandida transitória
 - Mielite transversa
 - Sintoma (sinal) de Lhermitte
 - Ataxia da marcha
 - Dismetria / tremor de intenção / incoordenação: unilateral.
 - Síndrome sensitiva da mão inútil / inábil (*useless hand syndrome*)
 - Fraqueza / parestesias transitórias de um membro todo
 - Retenção urinária indolor transitória (< 40 anos)
 - Urgência / incontinência urinária indolor transitória em homem (< 40 anos)

- **Sintomas Possíveis:** (para serem usados como marcadores de início da EM estes sintomas devem ser seguidos de sintomas definitivos dentro de dois anos)
 - Paralisia facial unilateral
 - Polaciúria indolor transitória em homem (< 40 anos)
 - Hemiparesia transitória (< 40 anos)
 - Disfunção erétil orgânica
 - Crises de espasmos (“convulsões”) tônicos dolorosos.

2.2.6 Sintomas e sinais durante o curso da doença

A evolução clínica da EM, geralmente com recorrências e remissões, também torna falha a coleta dessas informações, dependendo inclusive da duração da doença e da origem hospitalar ou ambulatorial da série.

Três séries publicadas nas décadas de 1970 a 1990 são comparáveis e frequentemente referidas (POSER *et al.*, 1979; SHEPHERD, 1979; SHIBASAKI *et al.*, 1981). O tempo médio decorrido entre o início da doença e o primeiro exame variou de 8 a 14 anos. Foram observados:

- Fraqueza com alterações de reflexos: 80 % .
- Alterações sensitivas (incluindo parestesias) : 80 %.
- Sinais cerebelares (às vezes acometendo o tronco cerebral) : < 80 %
- Atrofia óptica: 44 a 70 %
- Distúrbio esfinteriano: 56 a 74 %.
- Distúrbios mentais por lesões cerebrais: 30 %.

Uma série mais recente apresenta frequências comparáveis (BAUER; HANEFELD,1993).

A série com base populacional de casos de EM do sudeste de Gales (SWINGLER; COMPSTON, 1992) serve como base de observação inicial, por ser uma detalhada tabulação de sintomas e sinais de pacientes com EM; um resumo modificado delas é apresentado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Frequência (%) de sintomas observados em 301 pacientes com Esclerose Múltipla

Sintoma	Em algum momento no curso da doença	No início da doença	Na ocasião da entrevista de prevalência (evolutivos)
Fraqueza	89	22	80
Sintomas sensitivos	87	34	73
Ataxia	82	11	72
Sintomas vesicais	71	1	62
Fadiga	57	2	48
Cãibras e espasmos	52	0,6	44
Diplopia	51	8	26
Sintomas visuais	49	13	33
Sintomas intestinais	44	0	37
Disartria	37	0,6	25
Vertigem	36	4,3	19
Dor facial	35	2	14
Problemas de memória	32	0,3	27
Cefaleia	30	2	17
Sintomas mentais	23	0,3	16
Surdez	17	0,6	13
Paralisia facial	16	1	5
Disfagia	13	0,3	10
Escaras de decúbito	12	0	7
Desmaios	11	0,6	4
Ageusia	6	0,3	2

Fonte: Adaptado de COMPSTON *et al.*, 2006

Tabela 3 - Frequência (%) de sinais ao exame clínico (evolutivos) de 301 pacientes com Esclerose Múltipla

Sinais	%
Função visual:	
redução de acuidade	72,4
perturbação da visão de cores	59,8
defeito de campo visual / escotoma	25,9
palidez do disco óptico	41,4
normal	8,0
Funções do tronco cerebral:	
nistagmo	48,2
distúrbios dos movimentos oculares	23,9
paresia facial	9,0
disartria	21,3
disfagia	5,6
outro	13,0
normal	44,9
Tonus e força muscular :	
aumento de tonus	56,5
monoparesia	6,6
hemiparesia	4,3
para- e monoparesia	14,9
quadriparesia	25,9
força normal	25,9
Sensibilidade (alterações):	
espinotalâmico	49,2
vibração	61,5
posição segmentar	38,5
discriminação de 2 pontos	42,2
normal	21,6
Função cerebelar :	
ataxia de membro superior	46,8
ataxia de membro inferior	25,2
ataxia combinada	17,3
normal	36,2
Reflexos dos tendões:	
clonus	16,0
hiperreflexia	59,1
hiporreflexia	14,0
normal	14,0
Reflexos cutâneos :	
abdominais ausentes	76,1
ausência unilateral	1,7
ausência superior ou inferior	0,7
plantar extensor	69,4
plantar duvidoso	12,6
normal	8,6
Funções esfinterianas:	
urgência / hesitação urinária	38,5
incontinência urinária	15,3
disfunção de controle fecal	7,6
normal	37,9
Acometimento cerebral:	
humor	26,9
intelecto	13,3
convulsões	4,0
normal	59,8

Fonte: Adaptado de COMPSTON *et al.*, 2006

2.2.7 Sintomas e sinais iniciais de EM observados em séries brasileiras

O perfil geral da literatura brasileira sobre EM foi delineado em trabalho de Araujo, Moreira e Lana-Peixoto (2006).

As séries descritivas brasileiras de EM classificam e listam sintomas e sinais de diversas maneiras, com maior ou menor ênfase nas síndromes anatomo-clínicas ou nos sistemas funcionais usados na escala EDSS. As tabelas a seguir ilustram esses fatos.

Tabela 4 - Frequência (%) dos sintomas iniciais / evolutivos, em 50 pacientes com EM (formas RR, SP e PP)

SINTOMAS E SINAIS	INICIAIS	EVOLUTIVOS
Piramidal	70	78
Cerebelar	40	52
Sensitivo	16	10
Alteração esfíncteriana	14	24
Alterações visuais	10	12
Alterações de equilíbrio	8	6
Tronco cerebral	8	8
Distonia	2	2
Demência	2	2
Normal	10	8

Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 1999

Tabela 5 - Frequência (%) dos sintomas nas diferentes formas em 302 pacientes com EM

SINTOMAS E SINAIS	RR (n=220)		SP (n=41)		PP (n=41)		BENIGNA (n=60)	
Piramidais	11,3	60,0	17,0	58,5	12,1	68,2	15,0	68,3
Medulares	17,2	75,9	24,3	80,4	56,0	75,6	15,0	63,3
Ópticos	23,5	52,7	29,2	70,7	9,7	43,9	25,0	56,5
Sensitivos	29,5	56,3	14,6	60,9	2,4	60,9	20,0	48,3
Tronco	11,8	30,9	14,6	29,2	9,7	39,0	23,3	35,0
Cerebelares	4,0	29,5	9,7	39,0	12,1	48,7	3,3	31,6

Fonte: MOREIRA *et al.*, 2000

Tabela 6 - Frequência (%) das síndromes clínicas iniciais em 200 pacientes com EM (formas RR, SP e PP)

SINTOMAS E SINAIS	%
Tronco cerebral / cerebelo	63
Sensitivo	53
Motor	49,5
Neurite óptica	39,5

Fonte: ARRUDA *et al.*, 2001

Tabela 7 - Sinais e sintomas clínicos evolutivos em 200 pacientes com EM (formas RR, SP e PP)

SINTOMAS E SINAIS	Número de casos
Neurite óptica / atrofia óptica	87 / 31
Paralisia isolada de nervo craniano (II, IV, VI)	63
Acometimento do V nervo craniano	48
Oftalmoplegia internuclear	15
Tontura	24
Ataxia de um membro	68
Ataxia de tronco	41
Paraplegia	82
Deficits motores permanentes (mono, hemi, tetra)	73
Deficits sensitivos	156
Disfagia	9
Dispneia	1
Distúrbio urinário	59
Constipação crônica intensa	3
Incontinência fecal	7
Demência	1

Fonte: ARRUDA *et al.*, 2001

2.2.8 Neuromielite Óptica (NMO) no Brasil

A experiência documentada de casos de NMO com comprovação por anticorpos antiaquaporina-4 (IgG anti-NMO) no Ceará é ainda incipiente (TEIXEIRA *et al.*, 2011b).

A mais recente série e revisão brasileira de NMO, após a introdução da detecção dos anticorpos anti-aquaporina-4 (IgG anti-NMO) foi publicada em 2010 (ADONI *et al.*, 2010). Foram estudados retrospectivamente 28 pacientes com NMO recorrente, dentre os quais 25 mulheres; a idade mediana de início foi 26 anos (de 7 a 55); o tempo médio decorrido entre o primeiro e o segundo surto foi de 17 meses (mediana 8,5; distribuição de 2 a 88). IgG-NMO foi detectada em 18 pacientes (64,3 %). A maioria dos pacientes apresentou mielite cervical (36 %) e cervico-torácica (46,4 %). Não foi observada associação estatística entre a extensão da mielite e a positividade da IgG-NMO.

Quatro pacientes faleceram por insuficiência respiratória. A mesma série foi tema de recente Tese de Doutorado (ADONI, 2011).

2.3 Curso clínico, história natural e classificação

Há mais de um século reconhecemos que o curso clínico da Esclerose Múltipla pode ser descrito em termos de surtos (ou recorrências), de remissões e de progressão crônica

(quer desde o início, quer após um período de surtos e remissões). As principais variáveis da história natural da EM merecem menção específica.

2.3.1 Idade de início

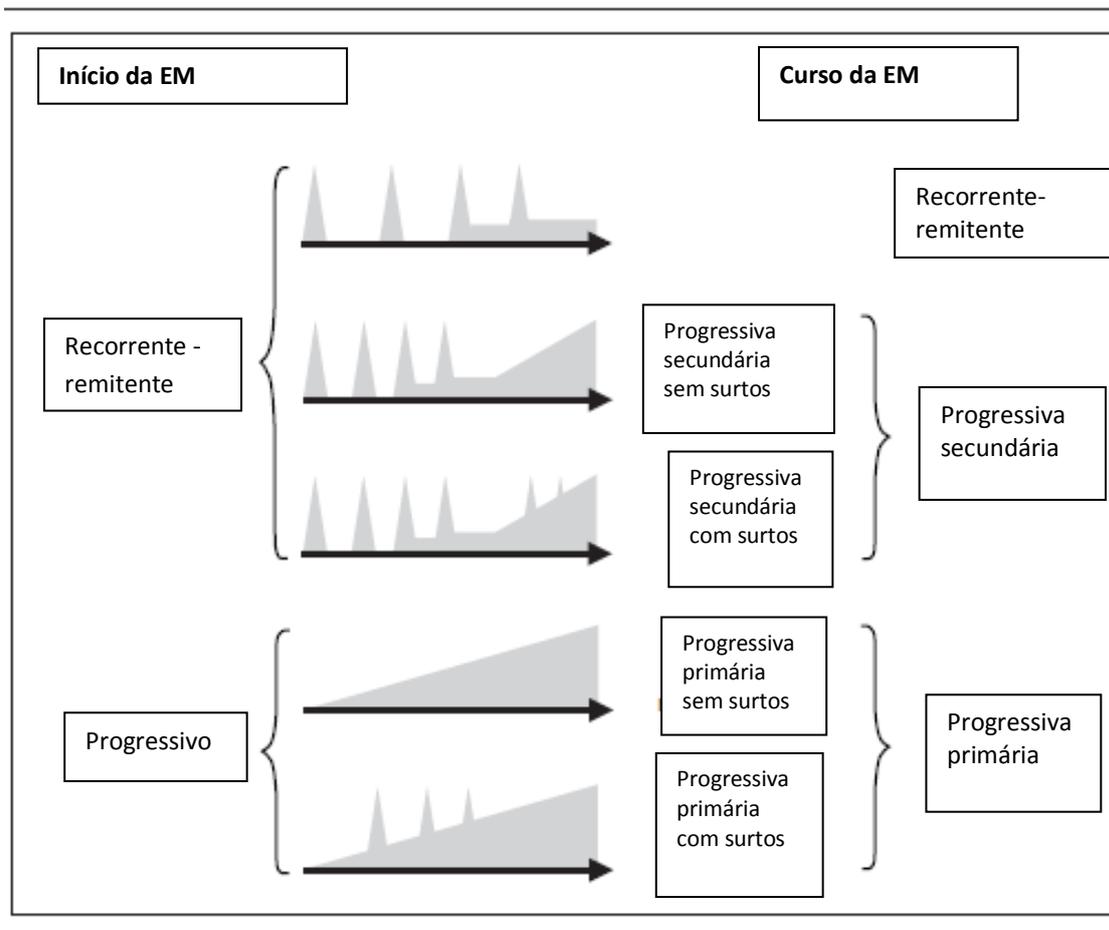
A idade média de início da EM é em torno de 30 anos e a faixa de idade mais frequente (pico) de início é entre 23 e 24 anos. Cerca de 70 % dos casos começa entre as idades de 20 e 40 anos, cerca de 10 % antes disso, e cerca de 20 % após essa faixa. Início de EM antes dos 15 anos ou após os 50 anos é muito incomum. Excepcionalmente se registra casos de início antes dos 15 anos de idade (RUGGIERI *et al.*, 1999), ou aos 60 ou 70 anos (NOSEWORTHY *et al.*, 1983).

2.3.2 Curso clínico

As principais variáveis dependentes relacionadas ao curso clínico e ao prognóstico da EM são:

- surtos com recuperação completa;
- surtos com recuperação incompleta;
- progressão crônica.

Uma classificação atual do curso clínico da Esclerose Múltipla é ilustrada na figura 3.

FIGURA 3 - Classificação atual do curso clínico da Esclerose Múltipla

Fonte: Baseada em: CONFRAVEUX; VUKUSIC, 2002

Os principais cursos clínicos são sumarizados nos próximos parágrafos (quadro 8):

QUADRO 8 - Curso clínico da Esclerose Múltipla (EM) (Principais tipos clínicos evolutivos)

EM recorrente – remitente (EM-RR) (= surtos –remissões)

EM primariamente progressiva (EM-P)

EM secundariamente progressiva (EM-SP)

EM progressiva- recorrente (EM-PR)

Fonte: LUBLIN; REINGOLD, 1996

EM Recorrente - Remitente (EM-RR)

O curso clínico inicial dos casos de EM é, na maioria dos casos (85 %), intermitente, com recorrências (ou surtos, ou ataques) e remissões (EM recorrente – remitente: EM-RR). Esse tipo representa mais da metade (até 55%) dos casos encontrados em centros de atendimento de EM. Os pacientes com EM-RR mostram maior percentual de lesões inflamatórias (captantes de gadolínio na IRM).

Uma recorrência (ou surto ou ataque) é definida como uma ocorrência (ou recorrência ou piora) de sintomas de disfunção neurológica que dura mais de 24 horas e se estabiliza, ou às vezes se resolve parcial ou completamente. Fadiga isolada ou piora transitória de sintomas associada a febre não são considerados surtos / recorrências. Os sintomas que ocorram dentro de um mês após os sintomas iniciais do surto / recorrência são considerados parte do mesmo episódio. As recorrências são geralmente tratadas com corticosteróides em altas doses endovenosas e, após tempo variável (poucos dias até muitas semanas), seguidas de remissão. A remissão dos sintomas e sinais após uma recorrência é frequentemente subtotal; após um ou várias recorrências ocorre, conseqüentemente, acúmulo de deficiências neurológicas sequelares.

A frequência de surtos relatada em diversas séries apresenta grandes variações, dependendo da população estudada. Por exemplo, a frequência média de surtos encontrada em revisão de Weinshenker e Ebers (1987) variava de 0,14 / paciente / ano até 1,1 / paciente / ano. Parte dessa variação provavelmente se deve ao fato de que a frequência de surtos é afetada tanto pela idade quanto pela duração da doença, sendo mais alta em pacientes jovens e durante os estágios iniciais de evolução da EM. A frequência média de surtos típica está em torno de: 0,5 surtos / paciente / ano para toda uma população com EM; e 0,9 a 1,8 surtos / paciente / ano durante o ano logo após o início da doença (O'CONNOR, 2002).

Na literatura, estima-se, em média, 0,85 surtos/ano nas formas remitentes – recorrentes (EM-RR) e 0,30 surtos/ano nas formas progressivas (EM-SP) (CONFAVREUX *et al.*, 2000).

EM secundariamente progressiva (EM-SP)

“Progressão” é provavelmente o termo mais cercado de confusão no vocabulário de EM. A EM-SP é o principal tipo de EM progressiva, representando uma fase com provável predomínio de mecanismos degenerativos, para a qual a grande maioria dos pacientes com EM-RR infelizmente evolui. Por isso, os principais objetivos das pesquisas terapêuticas é

precisamente impedir ou retardar a chegada dos pacientes com EM-RR até a fase progressiva (EM-SP).

O início da doença progressiva é definido como uma piora contínua de sintomas e sinais por um período de pelo menos seis meses, com ou sem surtos sobrepostos (CONFAVREUX *et al.*, 1992). Como a definição de progressão é necessariamente retrospectiva, critérios mais recentes sugerem um tempo de pelo menos doze meses de piora (MCDONALD *et al.*, 2001). Uma vez instalada, a progressão tende a ser contínua, embora ocasionais platôs de estabilização ou pequenas melhoras temporárias possam ocorrer. Os casos de EM-SP representam cerca de 30 % dos encontrados em centros de atendimento de EM. Os pacientes com EM-RR geralmente evoluem para a forma secundariamente progressiva; pioram gradualmente, com ou sem surtos intercorrentes. Os estudos de história natural da EM-RR não tratada mostram que: 50% dos pacientes estarão em progressão secundária após 10 anos; e quase 90 %, após 25 anos. Essa forma de EM (EM-SP) apresenta menos atividade de lesões inflamatórias do que a EM-RR; sua piora clínica progressiva reflete mais provavelmente perda e lesão axonal (fase com predomínio de fenômenos “degenerativos”, não inflamatórios).

Decorrido um tempo mediano de 19 anos a maioria dos pacientes, ocorram ou não surtos adicionais, passam a apresentar deficiências neurológicas progressivas (CONFAVREUX; COMPSTON, 2006). Estudos de longo prazo (CONFAVREUX *et al.*, 1998a; WEINSHENKER *et al.*, 1991c) sugerem que:

- em um tempo com mediana de 10 anos os pacientes atingem estágio de início da dificuldade para caminhar;
- em um tempo com mediana de 15 a 20 anos os pacientes atingem estágio no qual precisam de apóio unilateral para caminhar;
- em um tempo com mediana em torno de 30 anos atingem estágio no qual podem caminhar apenas poucos passos.

Um grande estudo europeu, a propósito de 1884 pacientes com EM acompanhados por 11 (+/- 10) anos, mostrou que os surtos, *per se*, não pareciam influenciar significativamente a progressão para incapacidade irreversível (CONFAVREUX *et al.*, 2000). Uma vez atingido um limiar de incapacidade irreversível (score 4 na escala EDSS = capacidade de deambulação limitada, mas persistindo capacidade de caminhar 500 m sem ajuda ou repouso), a progressão da incapacidade não era mais influenciada pelos surtos (quer pelos surtos que haviam ocorrido antes do início da fase progressiva, quer pelos surtos

supervenientes durante essa fase). A ausência de relação entre os surtos e a incapacidade irreversível sugere haver uma dissociação no nível biológico entre os ataques (surtos) recorrentes de inflamação focal aguda e a degeneração progressiva do sistema nervoso central. Esse aparente paradoxo é consistente com a persistência da progressão da incapacidade observada em pacientes com EM, a despeito da infecção com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (BERGER *et al.*, 1989), ou a despeito da supressão da inflamação cerebral após tratamento com um potente anticorpo monoclonal antileucócitos (COLES *et al.*, 1999b). Fica clara a possibilidade de que agentes terapêuticos com efeito de curto prazo na supressão dos surtos de pacientes com EM podem não necessariamente retardar a instalação de incapacidade no longo prazo.

2.3.3 Evidências de lesão axonal

Há evidências de lesão axonal nas placas agudas de EM. Em estudo por imunocitoquímica, usando anticorpos contra proteína precursora de amilóide como marcador de lesão axonal, foi demonstrada lesão axonal já em placas agudas de EM (FERGUSON *et al.*, 1997). A imagem por RM com espectroscopia de prótons também tem demonstrado, em pacientes com menos de 5 anos de doença, redução de *N*-acetil aspartato (NAA), indicando lesão ou perda axonal (DE STEFANO *et al.*, 2001). Como sabemos, a proporção de tecido cerebral danificado pelas lesões inflamatórias e desmielinizantes é pequena, da ordem de 1 a 2%; conseqüentemente, a lesão neuronal / axonal na EM, apesar de sua patogênese ainda mal compreendida, parece ser um fator importante na gênese dos déficits neurológicos permanentes que se instalam na evolução da doença (BARNES *et al.*, 1991; FILIPPI *et al.*, 1994; MCDONALD *et al.*, 1992). Drogas presentemente sendo testadas, como laquinimod, teriflunomida e talvez fingolimod, parecem atuar sobre esses mecanismos.

Trabalhos bem recentes indicam que a microbiota intestinal e as placas de Peyer influenciam de algum modo a patogênese das placas de EM (WEKERLE, 2011).

O conceito de EM como uma doença desmielinizante inflamatória focal, isto é, uma doença na qual desmielinização só ocorre onde há inflamação focal, deu um passo atrás com a revelação de que, em pacientes com EM, a substância branca de aspecto normal está longe de ser normal. Estudo recente com espectroscopia do cérebro inteiro por RM consistiu em quantificar a concentração de *N*-acetil aspartato no cérebro inteiro [*whole-brain N-acetylaspartate* (WBNA)] em um grupo de pacientes no estágio mais inicial possível da EM (Síndrome Clínica Isolada com evidências paraclínicas de disseminação no espaço) e

comparar esses resultados com controles sadios (FILIPPI *et al.*, 2003). A concentração média de WBNAA foi significativamente mais baixa nos pacientes do que nos controles ($p < 0,0001$); essa concentração não foi significativamente diferente entre pacientes com ou sem lesões captantes de gadolínio (evidência de inflamação ativa, portanto), nem entre pacientes com ou sem disseminação de lesões no tempo (evidência de novas lesões, portanto). Tampouco foi observada correlação entre as concentrações de WBNAA e o volume total das lesões.

Fica claro que, em pacientes com EM, mesmo em seus estágios mais iniciais, ocorre patologia axonal generalizada, em grande parte independente de inflamação visível na IRM, e extensa o bastante para não ser completamente reversível. Esse achado abala a validade do conceito de que a patologia axonal na EM seria a etapa final (*end-stage*) resultante apenas de eventos inflamatórios repetidos, e argumenta fortemente a favor da busca de estratégias precoces de neuroproteção. A possibilidade de manipulação terapêutica da remielinização e dos canais de sódio tem suscitado hipóteses terapêuticas interessantes (CRANER, *et al.*, 2004; WAXMAN, 2006).

2.3.4 Síndrome clinicamente Isolada

Esse conceito se aplica ao paciente que apresenta episódio único de desmielinização do SNC (acometendo nervo óptico, mielite transversa incompleta; lesão do tronco cerebral ou cerebelo); tal episódio pode ser o primeiro evento clínico (surto) de EM. O quadro 9, as Síndromes Clínicamente Isoladas mais características de EM (MILLER *et al.*, 1988, 2008). Os quadros 10, 11, 12, sintetizam o complexo diagnóstico diferencial que frequentemente se faz necessário em casos de CIS.

QUADRO 9 - Síndromes Clinicamente Isoladas (SCI) características de EM

Síndrome	Manifestações clínicas
Neurite óptica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tipicamente unilateral 2. Retrobulbar 3. Tipicamente dolorosa 4. Alguma recuperação 5. Sem exsudatos retinianos 6. Sem estrela macular 7. Hemorragias do disco infrequentes
Mielite	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parcial, sensitiva ou motora 2. Sensitiva mais comum 3. Sinal (sintoma) de Lhermitte 4. Disfunção vesical / intestinal comum 5. Pressão “em faixa” no abdome ou tórax 6. Distonias agudas
Tronco cerebral / Cérebro	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndromes oculomotoras (oftalmoplegia internuclear; nistagmo). 2. Síndromes hemi-sensitivas ou sensitivas cruzadas 3. Hemiparesia 4. Neuralgia trigeminal 5. Espasmo hemi-facial
Cerebelo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tremor eferente cerebelar 2. Síndrome atáxica aguda
Sintomas paroxísticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Espasmos tônicos 2. Disartria / ataxia paroxísticos

Fonte: MILLER *et al.*, 1989, 2008

QUADRO 10 - Síndromes Clinicamente Isoladas: Diagnóstico diferencial da Neurite Óptica (NO)

Típica de EM :

- perda visual unilateral
- dor
- defeito pupilar aferente
- retrobulbar ou edema papilar discreto
- perda visual não evolui além de 2 semanas

Atípica de EM :

- Sem dor .
- Exsudatos ou hemorragias retinianos.
- Edema papilar intenso.
- Nenhuma recuperação visual após um mês
(ou perda visual bilateral)

Se típica de EM :

- RM de encéfalo normal → baixo risco de EM (20 %)
- RM de encéfalo c/ lesões consistentes com desmielinização →
→ alto risco de EM (60 a 90 %)

Se atípica de EM, diagnósticos a considerar:

- NO isquêmica
- NO hereditária
- NO infiltrativa
- NO inflamatória : sarcoidose ; lupus.
- NO infecciosa : sífilis, Lyme, viral, neuro-retinite
- NO tóxica / nutricional
- NO por outras doenças da retina

**QUADRO 11 - Síndromes Clinicamente Isoladas : diagnóstico diferencial da
Mielopatia -Síndrome medular isolada-**

Típica de EM:

- Instalação em algumas horas até vários dias
- Mielopatiaparcial , predomínio sensitivo
- Membro superior desaferentado
- Sinal / sintoma de Lhermitte
- Síndrome de Brown-Séquard parcial
- Remissão espontânea

Atípica de EM:

- Instalação hiperaguda ou insidiosamente progressiva
- Mielite transversa completa.
- Nível sensitivo bem definido.
- Dor radicular
- Arreflexia
- Sem remissão

Se típica de EM:

- RM de encéfalo e medula normais → baixo risco de EM (20 %)
- RM de encéfalo e medula c/ lesões consistentes com desmielinização → → alto risco de EM (60 a 90 %)

Se atípica de EM, diagnósticos a considerar:

- Compressão
- Isquemia / infarto
- Outras doenças inflamatórias: Neuromielite Óptica; Sarcoidose; Lúpus; Sjögren.
- Infecção: sífilis, Lyme, viral, tuberculose.
- Tóxica / nutricional / metabólica: deficiência de B12; intoxicação por óxido nítrico;
deficiência de cobre.
- Malformações arteriovenosas.
- Quadro clínico “pseudomedular”: Síndrome de Guillain-Barré; Miastenia gravis.

QUADRO 12 - Síndromes Clinicamente Isoladas: diagnóstico diferencial das Síndromes do tronco cerebral

Típica de EM:

- Oftalmoplegia internuclear
- Paralisia do VI nervo craniano
- Sinais multifocais (por ex: perda de sensibilidade facial e vertigem ou perda auditiva)

Atípica de EM:

- Instalação hiperaguda.
- Sinais de um território vascular (por ex.:síndrome bulbar lateral)
- Idade > 50 anos
- Neuralgia trigeminal isolada
- Fraqueza ocular ou bulbar flutuante
- Sem remissão
- Febre
- Sinais de irritação meníngea.

Se típica de EM:

- RM de encéfalo normal → baixo risco de EM (20 %)
- RM de encéfalo c/ lesões consistentes com desmielinização →→ alto risco de EM (60 a 90 %)

Se atípica de EM, diagnósticos a considerar

- Isquêmico / hemorrágico (angioma cavernoso)
- Infiltrativo
- Doenças inflamatórias: Sarcoidose; Lúpus
- Infecção: sífilis, Lyme, listeria, viral.
- Tóxica
- Nutricional
- Mielinólise pontina central
- Neuromuscular (Miastenia Gravis)

Fonte: MILLER *et al.*,1989, 2008

O termo Síndrome Clinicamente Isolada (SCI), embora amplamente usado para designar a manifestação inaugural de uma doença desmielinizante, apresenta algumas inadequações, pois tem sido variavelmente usado para agrupar pacientes com:

1º) um único evento clínico e sinais que indicam uma única lesão (ou seja: doença isolada no espaço e no tempo);

2º) episódios recorrentes em uma única localização (ou seja: doença isolada no espaço, mas não no tempo, como, por exemplo, neurite óptica recorrente);

3º) um único evento clínico no qual os sintomas e/ou os achados ao exame neurológico sugerem a presença de duas ou mais lesões em localizações separadas (ou seja: isolada no tempo, mas não no espaço).

O diagnóstico de SCI (CIS) requer, portanto, cautela e adoção de critérios rigorosos, pois um primeiro evento de desmielinização do SNC tanto pode representar o primeiro surto de EM, como pode ser um evento isolado, como em casos de Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM) (SCHWARZ *et al.*, 2001). Estudos clínicos prospectivos de coortes de CIS, usando parâmetros de IRM e de LCR, indicam que, dentre os pacientes com SCI, aqueles com IRM e LCR normais têm baixo risco de desenvolver EM no futuro. Por outro lado, os pacientes com IRM anormal têm alto risco de desenvolver EM no futuro (EM-RR, portanto); na verdade, atividade oculta, isto é, clinicamente inaparente, da doença vem a ser demonstrada por IRM em 50 a 80 % dos pacientes na ocasião de sua primeira apresentação clínica. Estudos prospectivos mostram que um paciente com desmielinização monofocal do SNC (mielite transversa ou neurite óptica) cuja RM do cérebro mostra lesões consistentes com desmielinização (MCDONALD *et al.*, 2001) tem 83% de probabilidades de preencher critérios diagnósticos para EM durante a década subsequente, em comparação com 11% de probabilidades para pacientes similares, porém com RM de cérebro normal (O'RIORDAN *et al.*, 1998; BREX *et al.*, 2001). A evolução de Neurite Óptica isolada para esclerose múltipla foi objeto de revisão recente (JIN *et al.*, 2003). Um estudo nacional realizado na Dinamarca, objetivou determinar o valor preditivo de Neurite Óptica como manifestação inicial de EM no prognóstico em longo prazo desses pacientes (SORENSEN *et al.*, 1999): os pacientes cuja EM se iniciara com Neurite Óptica apresentaram melhor prognóstico.

SWANTON *et al.* (2006, 2007) propuseram os chamados **critérios de Swanton**, modificando e simplificando os critérios de RM para possibilitar o diagnóstico de EM a partir de um único episódio clínico, Síndrome Clínica Isolada (Quadro 13A)

QUADRO 13A - Evidências de Disseminação (de lesões) no Espaço (DE):
Critérios de Swanton

≥ 1 lesão em T2, em pelo menos 2 de 4 áreas do SNC:

periventricular , justacortical, infratentorial, medula espinhal.

- Captação de gadolínio pela lesão não é necessária para DE.

- Se o paciente tem uma síndrome sintomática do tronco cerebral ou medula espinhal, as lesões sintomáticas são excluídas e não contribuem para a contagem de lesões.

Fonte: SWANTON *et al*, 2006, 2007

QUADRO 13B - Evidências de Disseminação (de lesões) no tempo (DT)

- Nova(s) lesão(ões) em T2 e/ou captante de gadolínio, na RM de seguimento, com referência à imagem inicial (baseline), independente de quando tenha sido obtida a RM de base.

OU

- Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio, a qualquer tempo.
-

Fonte: MONTALBAN *et al.*, 2010

Dois ensaios terapêuticos controlados e randomizados com interferona beta (IFN-β) demonstraram benefício terapêutico em pacientes com SCI e anormalidades da IRM sugestivas de EM (JACOBS *et al.*, 2000; COMI *et al.*, 2001a).

2.3.5 EM progressiva primária (EM-PP):

Entre 10 e 15 % dos casos de EM apresentam progressão desde o início (EM progressiva primária = EM-PP): pioram gradualmente desde o início, sem recorrências, surtos ou ataques. A progressão clínica deve ser documentada por pelo menos um ano para se fazer o diagnóstico de EM-PP. Os critérios para diagnóstico de EM-PP foram consolidados há pouco mais de 10 anos (THOMPSON *et al*, 2000) e atualizados na revisão dos critérios McDonald-2010 (“NÃO É UMA REFERÊNCIA) (Polman *et al.*, 2011) (Quadro 14).

QUADRO 14 - Proposta (ano 2000) de Critérios diagnósticos de Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EM-PP)

EM-PP Definida:

1. Progressão clínica por pelo menos 1 ano e
2. Evidências positivas no LCR e
3. Evidências positivas na IRM ou IRM incerta e PEV prolongado.

EM-PP Provável:

1º cenário :

1. Progressão clínica por pelo menos 1 ano e
2. Evidências positivas no LCR e
3. Evidências incertas na IRM ou PEV prolongado.

ou , cenário alternativo:

1. Progressão clínica por pelo menos 1 ano e
2. Evidências positivas ou incertas na IRM e PEV prolongado
(mas evidências de LCR indisponíveis ou negativas) .

EM-PP Possível:

1. Progressão clínica por pelo menos 1 ano e
2. Evidências incertas na IRM ou PEV prolongado

(LCR = líquido cefalorraquidiano; IRM = imagem por ressonância magnética; PEV = potenciais evocados visuais)

Fonte: Baseada em THOMPSON *et al.*, 2000

A síndrome clínica mais comum na EM-PP decorre de acometimento progressivo da medula espinhal, sem acometimento óbvio do cérebro. Tais pacientes tendem a ser mais velhos (idade média de início: 38,5 anos) e, ao contrário das outras formas de EM, o predomínio de mulheres é bem menor (1,3 mulheres: 1.0 homens) (THOMPSON *et al.*, 1997; COTRELL *et al.*, 1999).

A EM-PP é a forma clínica que mostra menos atividade de lesões inflamatórias (captantes de gadolínio) na IRM. Esta é a forma de EM de mais difícil diagnóstico, em virtude da inexistência de surtos. É necessário extenso, detalhado – e por vezes imperfeito - diagnóstico diferencial com doenças tão distintas como sarcoidose, síndrome de Sjögren (DE SEZE *et al.*, 2001a), vasculites do SNC, dentre outras (ver adiante em critérios diagnósticos e diagnóstico diferencial). Algumas dessas enfermidades evoluem de modo progressivo, obrigando a que seja feito diagnóstico diferencial com EM-PP; outras podem apresentar

evolução com surtos e remissões, requerendo diagnóstico diferencial com EM-RR (GIOVANNONI; THORPE, 2001).

2.3.6 *EM Progressiva com surtos*

Menos de 5% dos pacientes com EM evoluem dessa forma; apresentam piora lenta e gradual, desde o início, com surtos sobrepostos. Esses pacientes provavelmente são semelhantes aos que têm EM-PP (sem surtos).

2.3.7 *EM “Benigna”*

Essa categoria, de definição controvertida, se refere a pacientes que apresentam poucos surtos de EM-RR, com plena recuperação e mínima incapacidade em longo prazo, mesmo após 20 a 30 anos; é, portanto, um diagnóstico retrospectivo. A proporção de pacientes com EM benigna é ainda imperfeitamente definida, muito dependendo da definição de “benignidade” e do tempo de acompanhamento dos pacientes; os mais razoáveis levantamentos sugerem 10 a 20 % dos casos (MACKAY; HIRANO, 1967; FILIPPI *et al.*, 1994).

A existência de EM benigna não é ponto de disputa; em verdade sua existência, já mencionada por Charcot (*formes frustes*), é comprovada por séries de achados de EM incidental em necrópsias de pacientes sem sintomas neurológicos (ENGELL, 1989; MACKAY; HIRANO, 1967).

Em uma série consecutiva de 2.450 necrópsias, por exemplo, foram encontrados cinco cérebros com achados típicos de EM provenientes de pacientes assintomáticos, que haviam falecido de outras causas (GILBERT; SADLER, 1983); esse achado permitiu especular sobre prevalência de EM de 204 / 100.000 habitantes - bem maior do que a observada clinicamente na região do estudo (London, Ontario, Canadá).

Achados incidentais de EM típica foram documentados em séries de imagem por RM em paciente assintomático (controle em estudo de Doença de Parkinson), o qual, após 10 anos ainda assintomático, desenvolveu inequívoca EM-PP (MCDONNELL *et al.*, 2003).

Em estudo realizado na Saxônia, Alemanha, comparando pacientes que frequentavam clínicas e hospitais especializados com pacientes suspeitos de EM na população em geral, foi constatado alto percentual de indivíduos (até 52 %) com EM benigna e que normalmente não seriam contados em uma série baseada em hospitais (POSER *et al.*, 1982).

Os resultados de um levantamento internacional (LUBLIN; REINGOLD, 1996) oferecem a definição consensual de EM Benigna como “doença na qual o paciente permanece plenamente funcional em todos os sistemas neurológicos 15 anos após o início da doença”.

O perfil mais típico do paciente com EM benigna tem sido: sexo feminino, início com menos idade e apresentação com neurite óptica ou sintomas sensitivos (HAWKINS; MCDONNELL, 1999). O rótulo de EM benigna é, em muitos casos, temporário; em longo prazo, mesmo tais pacientes apresentam algum grau de progressão secundária com aumento da incapacidade.

A estimativa mais razoável é de que cerca de 30% dos pacientes terá EM benigna (CONFAVREUX; COMPSTON, 2006).

2.3.8 EM aguda ou EM maligna

Também chamada de variante de Marburg. Otto Marburg descreveu o quadro clínico e histopatológico em 1906, reconhecendo ser esse um subtipo de Esclerose Múltipla, de progressão rápida e curso clínico excepcionalmente grave e fatal (BITSCH *et al.*, 1999). A evolução grave das lesões desmielinizantes cerebrais ocorre em semanas a meses; geralmente são acometidos adultos jovens. Há relato de casos, inclusive pelo próprio Marburg, de desmielinização inflamatória também nos nervos periféricos (LASSMANN *et al.*, 1981).

2.3.9 Conceito unificador da história natural da EM

Estudo detalhado da grande e sofisticada base de dados europeia EDMUS (*European Database for Multiple Sclerosis*), com um total de 1844 pacientes, levou a um *conceito unificador* da história natural da EM (CONFRAVEUX; VUKUSIC, 2006). A análise dos dados derivados de observação clínica sugere que:

- ✓ O fenótipo clínico e o curso clínico da EM são variáveis dependentes da idade.
- ✓ EM-RR pode ser vista como EM na qual o tempo decorrido para conversão para EM-SP é ainda insuficiente.
- ✓ EM-SP pode ser vista como EM-RR que “envelheceu”.
- ✓ EM-PP (progressiva desde o começo) pode ser vista como casos de EM “amputados” de sua fase inicial recorrente-remitente.

Assim, o tempo decorrido para atingir os marcos de incapacidade e a idade com a qual esses marcos são atingidos parecem, ambos, seguir um programa pré-definido; este

programa não seria, de modo óbvio, influenciado pelos surtos, quando quer que ocorram, nem pelo curso inicial da doença, qualquer que seja seu fenótipo. Isso embasa o conceito unificador da doença, segundo o qual progressão primária e progressão secundária poderiam ser vistos como essencialmente similares. Dos pontos de vista clínico e estatístico, Esclerose Múltipla poderia ser considerada como uma doença com diferentes fenótipos clínicos e não uma entidade que engloba várias diferentes doenças; essa posição admite a complexidade da EM, ao invés de uma verdadeira heterogeneidade.

2.3.10 Busca de consenso sobre a classificação da evolução clínica da Esclerose Múltipla

Em 1996 foi publicado o resultado de um levantamento internacional de opiniões de especialistas, com busca de consenso sobre os tipos de curso clínico de EM; o trabalho foi conduzido pelo *Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*, da *National Multiple Sclerosis Society (USA)* (LUBLIN; REINGOLD, 1996).

Houve consenso a respeito dos seguintes tipos de curso clínico de EM:

- EM recorrente-remitente (EM-RR) (ou em surtos-remissões);
- EM secundariamente progressiva (EM-SP);
- EM primariamente progressiva (EM-PP).

Houve discordâncias a respeito da forma “recorrente progressiva”; foi sugerido que esse termo fosse trocado pelo termo EM progressiva com surtos. Outro ponto importante de discordância, até hoje não resolvido foi o conceito de progressão: muitos ensaios clínicos arbitram o conceito de progressão como aumento de um ponto na escala EDSS em avaliações realizadas com 1 mês de intervalo.

O quadro 15 resume as afirmativas mais confiáveis e melhor fundamentadas sobre a história natural da Esclerose Múltipla.

QUADRO 15 - História natural da EM

-
- Início da EM: EM – RR = 85 % ; EM-PP = 15 %
 - Com o tempo, a maioria dos casos de EM-RR se converte em EM-SP (EM-RR → EM-SP)
 - Mediana do tempo para EM-RR → EM-SP: ~19 anos
 - ≈ 40 % dos casos: persistência de surtos durante a fase de progressão (primária ou secundária)
 - Surto clinicamente detectáveis têm efeito apenas marginal sobre a acumulação de incapacidade irreversível.
 - Para uma população representativa de pacientes, a mediana do tempo para alcançar níveis irreversíveis de incapacidade é:
 - 8 anos para alcançar EDSS = 4
 - 20 anos para alcançar EDSS = 6
 - 30 anos para alcançar EDSS = 7
 - Tempo para atingir níveis de incapacidade irreversível: tempo nos casos de EM-RR > tempo nos casos de EM-SP
 - Mediana da idade com que pacientes com EM-RR ou EM-SP atingem níveis de incapacidade irreversível:
 - EDSS = 4 → 42 anos ;
 - EDSS = 6 → 53 anos ;
 - EDSS = 7 → 63 anos .
 - Início das fases recorrente-remitente e progressiva, assim como o início da incapacidade irreversível, são influenciados pela idade corrente do paciente.
 - A expectativa de vida é apenas marginalmente reduzida pela EM
-

2.4 Epidemiologia

- SEXO

Em uma dada população a incidência de EM é aproximadamente 2 vezes maior em mulheres que em homens. Essa proporção, todavia, varia com o tipo de EM. A prevalência de EM progressiva desde o início (EM-PP) é aproximadamente a mesma em homens e mulheres. Por outro lado, a razão mulher: homem pode ser até maior que 2:1 nos casos de EM de início em pessoas muito jovens, em EM familiar, em gêmeos e entre indivíduos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA) do alelo DR2 (SADOVNICK; EBERS, 1993).

- DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

a) Fatores ambientais

Esclerose Múltipla é a doença desmielinizante mais comum do SNC humano e a principal causa neurológica não traumática de incapacidade em adultos jovens. A sobrevida média, após o início da doença varia de 20 a 45 anos. Há redução média de 5 a 10 anos na expectativa de vida desses pacientes. Não foi observada diferença entre casos familiares e casos não familiares de EM (DYMENT *et al.*, 2002).

Os relatos de “epidemias” de EM estão totalmente desacreditados porque baseados em dados biológicos sem significado, tais como data do diagnóstico ou data do início dos sintomas, ao invés da época em que a EM foi provavelmente adquirida, isto é, antes da puberdade (POSER, 1994a); esses relatos refletem mero efeito estatístico de agrupamento aleatório de eventos no espaço e tempo (*clustering*). O exemplo histórico mais citado foi o das ilhas Faroe (ver seção História da EM) com a enganosa correlação entre um pico de incidência de EM e a permanência de tropas britânicas (e seus cães de estimação), sugerindo uma etiologia infecciosa.

Os estudos epidemiológicos sobre EM no mundo mostram grandes variações de prevalência: tão alta como 100 casos para 100.000 habitantes em países escandinavos e no Reino Unido, até tão baixa com 1,4 casos para 100.000 habitantes no Japão, ou virtual inexistência da doença entre Inuits do Alasca e povos nativos da África equatorial (Bantus) e ciganos da Europa central (POSER, 1994a; SADOVNICK; EBERS, 1993).

O padrão de variação geográfica da prevalência de EM é complexo e não aleatório. Ao mapear e classificar diversas áreas geográficas do mundo segundo suas prevalências conhecidas de EM, há mais de 35 anos, J. F. Kurtzke observou um padrão de distribuição geográfica. Foi possível classificar a prevalência de EM no mundo em: áreas de alto risco ($> 30/100.000$), áreas de médio risco ($5 - 29 / 100.000$), e áreas de baixo risco ($< 5/100.000$) (KURTZKE, 1975). As áreas de alto risco incluem: Europa central e norte (exceto a parte mais norte da Escandinávia). Itália, norte dos E.U.A., Canadá, sudeste da Austrália, partes da antiga União Soviética, e Nova Zelândia. As áreas de médio risco são: sul da Europa (excluindo Itália), sul dos E.U.A., norte da Austrália, norte da Escandinávia, outras partes da antiga União Soviética, África do Sul (população branca apenas) e América Central. As áreas de baixo risco ($< 5/100.000$) incluem: outras partes da África, Ásia, Caribe, México e, possivelmente, a parte norte da América do Sul (aí incluído o nordeste do Brasil)

(O'CONNOR, 2002). É lícito, portanto afirmar que, de modo geral, a geografia da esclerose múltipla reflete algo de sua suscetibilidade genética (BULMAN; EBERS, 1992). Essas diferenças parecem refletir principalmente características genéticas e imunológicas de algumas populações e etnias, além de exposição a fatores ambientais (*e.g.* latitude e exposição anual à luz solar; dieta; tabagismo) ainda não completamente identificados (EBERS, 2008; BULMAN; EBERS, 1992). Têm sido documentadas variações sazonais, pelo menos em parte relacionadas com vitamina D, na incidência de surtos (recorrências) e nos parâmetros de RM, em casos de EM-RR (KOZIOL; FENG, 2004; EMBRY *et al.*, 2000; CROSS; PARKS, 2010).

A relação entre a exposição à radiação ultravioleta (RUV), a exposição ao vírus Epstein-Barr (EBV) e a prevalência de EM foi recentemente examinada na Inglaterra (RAMAGOPALAN *et al.*, 2011). Uma análise regressiva demonstrou correlação entre essas variáveis, de sorte que a exposição conjunta à RUV e à mononucleose infecciosa explicariam grande proporção da variância da EM. A conclusão foi de que a associação entre baixa exposição à RUV e alta prevalência de EM resultaria de baixos níveis de vitamina D.

As evidências de influências ambientais incluem uma tendência da prevalência de EM para aumentar com a latitude, mesmo em países com relativa homogeneidade étnica / racial como Japão (KUROIWA; SHIBASAKI; IKEDA, 1983) ou Nova Zelândia (SKEGG *et al.*, 1987). Além disso, há vários exemplos de imigrantes para um país passarem a apresentar taxa de prevalência de EM semelhante à do país para onde migraram (DEAN, 1967; GALE, 1995). Fenômeno semelhante foi mais recentemente documentado na Austrália, independente da idade de migração (HAMMOND *et al.*, 2000b), sugerindo que possíveis fatores ambientais continuariam a operar após a infância e início da juventude. Uma meta-análise recente confirma a significativa associação entre latitude e prevalência de EM (SIMPSON Jr. *et al.*, 2011).

Outras pesquisas relacionando estilo de vida com EM têm sido publicadas e merecem comentário.

O tabagismo parece ter uma correlação modesta, porém importante com EM e outras doenças autoimunes; a base para essa associação não é bem compreendida. Cinco estudos de base populacional encontraram correlação similar entre fumo e EM (RIISE; NOTVEDT; ASCHERIO, 2003; VILLARD-MACKINTOSH; VESSEYM, 1993; THOROGOOD; HANNAFORD, 1998; GHADIRIAN *et al.*, 1998; HERNAN; OLEK; ASCHERIO, 2001). Quatro desses estudos utilizaram casos incidentes e não casos prevalentes, assim reduzindo o viés potencial relacionado com o tempo da exposição e sua relação com o tempo do início da doença. Parece haver uma relação dose - resposta entre

tabagismo e EM. Alcatrão e nicotina são importantes compostos imunotóxicos do fumo do cigarro (SOPORI; KOZAK, 1998). Tanto o fumo *per se*, quanto a nicotina, podem perturbar a sinalização de células T mediada por antígenos (KALRA *et al.*, 2000). Há associações documentadas entre tabagismo e outras doenças imune-mediadas, inclusive artrite reumatóide (SILMAN; NEWMAN; MACGREGOR, 1996).

A dieta tem sido também um fator de risco ambiental de interesse desde que dois estudos ecológicos iniciais sugeriram uma associação entre alto consumo de peixe e redução do risco de EM (SWANK *et al.*, 1952) e entre alta ingestão de gordura animal e aumento do risco de EM (ALTER; YAMMOOR; HARSHE, 1974). É muito difícil verificar se componentes específicos da dieta podem alterar o risco de desenvolver uma doença crônica; história dietética colhida de modo retrospectivo, investigando padrões de alimentação ocorridos 10 a 20 anos antes da doença, sofrem forte viés de recordação imprecisa.

Aumento da ingestão de ácido linoleico – mas não de outras fontes específicas de gordura - tem sido associado com redução do risco de EM (RR = 0,3; I.C. de 95 % de 0,1 a 1,1) em uma coorte prospectiva (ZHANG *et al.*, 2000). Algumas décadas antes, em um modelo de cobaias, a suplementação de ácido linoléico reduziu a intensidade de encefalomielite alérgica experimental (MEADE *et al.*, 1978).

A vitamina D também tem sido considerada um potencial fator de risco. O efeito da latitude na prevalência de EM pode estar relacionado com gradientes decrescentes de luz solar e diminuição da produção de vitamina D. Existe uma forte correlação entre a prevalência regional de EM e os níveis de radiação ultravioleta na Austrália (VAN DER MEI *et al.*, 2001). Uma revisão neuroepidemiológica dessa correlação foi publicada à mesma época (MCMICHAEL; HALL, 2001). A vitamina D pode inibir completamente a indução de encefalomielite alérgica experimental em camundongos, talvez por estimular citocinas anti-encefalitogênicas (HAYES, 2000). Polimorfismos do gene do receptor de vitamina D estão associados com EM nos pacientes japoneses (FUKAZAWA *et al.*, 1999), mas não em pacientes canadenses (STECKLEY *et al.*, 2000).

Embora alguns relatos no passado, tenham associado exposição a **solventes** com EM, os estudos mais recentes não demonstraram aumento de incidência de EM em associação com exposição a solventes orgânicos (GRØNNING *et al.*, 1993) (MORTENSEN; BRONNUM-HANSEN; RASMUSSEN, 1998). Não há correlação estabelecida entre o risco de desenvolver EM e fatores exógenos como trauma físico (KURLAND, 1994a), estresses psicológicos ou vacinas (KURLAND *et al.*, 1984).

Os fatores ambientais de maior interesse para os pacientes com EM são os fatores modificáveis que podem desencadear exacerbações (ou recorrências) da doença. Estudos prospectivos realizados em pacientes com EM têm demonstrado, consistentemente, uma relação entre infecções virais e exacerbações da EM. Um estudo mostrou uma duplicação do risco de exacerbação clínica em seguida a uma infecção sintomática do trato respiratório superior e um aumento de 3 a 4 vezes do risco de exacerbação dentre aqueles com elevação dos títulos de anticorpos antivirais (EDWARDS *et al.*, 1998). Apesar de contínuas especulações, todos os estudos epidemiológicos sérios negam que trauma físico seja um desencadeador de surtos de EM (KURLAND, 1994a).

Uma revisão sistemática de vários potenciais fatores de risco não genéticos para EM foi publicada em 2004 (COO; ARONSON, 2004). O balanço de evidências sugere haver um fator ambiental na etiologia da EM; esse fator ambiental poderia ser um agente infeccioso comum e ubíquo, dentre os quais o vírus Epstein-Barr e o herpes vírus 6 são candidatos.

A análise dessas evidências epidemiológicas deve ser usada em favor do manuseio e aconselhamento sensatos dos pacientes com EM, favorecendo neles as percepções de como manter autonomia e controle. Assim, devem ser desaconselhados tratamentos não comprovados como: remoção de todos os amálgamas de mercúrio (custoso), ervas, grandes doses de vitamina A, D, ou E (potencialmente danosas), ou dieta livre de gluten (onerosa e incômoda).

b) Fatores genéticos

O papel dos fatores genéticos na EM é inegável e fica evidente já nos estudos epidemiológicos. Observa-se, por exemplo, que certos grupos étnico-raciais apresentam taxas de prevalência de EM consistentemente baixas, independente da latitude onde habitem.

São exemplos de populações com prevalência de EM muito baixa:

- Negros Africanos

Apresentam muito baixa prevalência de EM (DEAN, 1967; AMES; LOUW, 1977). O primeiro caso de EM confirmado por necropsia na África do Sul foi relatado por Ames e Bowen (1979). Até 1994 não havia mais que 12 casos descritos com possível EM em pacientes negros da África do Sul e Zimbábue (DEAN *et al.*, 1994). Outra pequena série de pacientes negros na África do Sul foi mais recentemente relatada; os oito pacientes descritos

apresentaram evolução com surtos e remissões (predomínio de acometimento medular e de nervos ópticos), resposta a esteróides, e alterações de imagem por RM com lesões desmielinizantes periventriculares (algumas grandes e confluentes ou lesões medulares longitudinalmente extensas (MODI *et al.*, 2001). Os povos nativos da África equatorial (Bantus) apresentam também baixa prevalência de EM (POSER, 1994a; SADOVNICK; EBERS, 1993).

- Afro-Americanos (AA)

Apresentam prevalência de EM menor que os caucasóides-americanos (CA), documentada há mais de 60 anos (ALTER, 1962; OH; CALHOUN, 1969; KURTZKE; BEEBE; NORMAN Jr., 1979). Duas revisões recentes confirmam esses achados e mostram mais detalhes das características epidemiológicas (WALLIN; PAGE; KURTZKE, 2004) e clínicas (CREE *et al.*, 2004) dessas populações. Os AA apresentaram um risco relativo de desenvolver EM de 0,64 em comparação com os CA. Considerando que os afro-americanos representam uma população com variáveis proporções de ancestrais africanos e caucasóides, essas observações sugerem que a etnia (composição gênica) Africana poderia ser responsável por “proteção” parcial contra a EM. Como sabemos, a EM parece ser muito rara em negros Africanos, quer por resistência genética, quer por diferenças de exposição ambiental. Assim, a maior prevalência de EM em afro-americanos do que em Africanos negros poderia se dever à mistura genética, ocorrida nos EUA, entre uma população Africana resistente e uma população caucasóide suscetível, ou à exposição a um fator de risco ambiental operante nos EUA.

- Populações do leste da Ásia

A população não-caucasóide melhor estudada é a do Japão. Todas as investigações mostram que a prevalência de EM entre japoneses é muito mais baixa do que entre caucasóides que vivem em mesma latitude (KUROIWA; SHIBASAKI; IKEDA, 1983; YU *et al.*, 1989) a prevalência em Sapporo, Japão (43° N) , por exemplo, é 2:100.000 e em Boston, EUA (42° N) é 41:100.000 (MCDONALD, 1986).

- Populações Sami (Lapões) do extremo norte da Noruega

Apresentam baixa prevalência de EM, embora habitem extremos de latitude norte de um país com alta prevalência de EM observada em sua população caucasóide escandinava (GRØNNING; MELLGREN, 1985; GRØNLIE *et al.*, 2000).

- **Povos norte-americanos nativos do Canadá, inclusive Inuits** (SVENSON *et al.*, 2007) e **Hutteritas do noroeste dos EUA e oeste do Canadá** (HADER *et al.*, 1996).

- **Sauditas** (YAQUIB; DAIF, 1988).

- **Maoris** na Nova Zelândia. (SKEGG *et al.*, 1987)

- **Ciganos** da Hungria e da Europa central (MCDONALD, 1986; POSER, 1994a; SADOVNICK; EBERS, 1993). Os ciganos são geneticamente (“racialmente”) distintos dos caucasóides da Hungria, tendo migrado do norte da Índia para os Bálcãs no século II A.D., e daí para o resto da Europa, há 500 anos.

Estudo recente realizado na Patagônia Argentina (baixas latitudes sul: entre os paralelos 36° e 55° Sul), com população predominante de europeus e *mestizos*, mostrou prevalência correspondente a área de médio risco (5 – 29/100.000), sem gradiente norte-sul (MELCON *et al.*, 2008).

c) EM no nordeste do Brasil e no Ceará : estudos iniciais

Diversamente da taxa de incidência, na qual o foco é nos eventos, a prevalência de EM focaliza o estado atual da doença, ou a chance de se ter a doença em um momento particular. A prevalência é definida como a proporção da população que tem Esclerose Múltipla em um momento específico no tempo. Prevalência é simplesmente uma proporção, não uma taxa (embora seja frequentemente chamada de “taxa de prevalência”).

Embora a definição seja simples, tanto o numerador quanto o denominador são problemáticos e sujeitos a vieses associados à definição de caso, como, por exemplo, variação das capacidades e esforços para se reconhecer EM em uma área geográfica.

As competências para definir casos de EM no Ceará têm melhorado, desde o início da década de 1990, pela convergência de fatores virtuosos: o aumento do número e disponibilidade para atendimento no serviço público de neurologistas adequadamente treinados e aptos a diagnosticar EM; a disponibilidade pública e privada de exames de imagem por Ressonância Magnética; o Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, criado em 1993, visando prover medicamentos de alto custo como os imunomoduladores usados para tratar EM; a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, intitulado: *Esclerose Múltipla – Forma Clínica “Surto-Remissão”*, na forma da Portaria SAS/MS nº 97, de 22 de março de 2001, racionalizando prescrição e dispensação dos

imunomoduladores; a criação de Centros de Referência em Esclerose Múltipla, em hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS), para avaliação diagnóstica, prescrição desses medicamentos e acompanhamento dos pacientes. Todos esses fatores consorciados explicam o crescimento exponencial do recrutamento (“incidência”) de novos casos de EM a partir de 1990 (Gráficos 1, p. 217, Gráfico 2, 218).

Assim como nos estudos de incidência de EM, há intervenção de viés afetando a data na qual um indivíduo é classificado como tendo EM (data do diagnóstico). Esse é o conceito de “prevalência ajustada pelo início”, no qual a primeira ocorrência de sintomas consistentes com EM (em pacientes subsequentemente diagnosticados com EM) pode ser usada para determinar a prevalência em um dia particular (dia da prevalência). A maioria dos estudos descritivos sobre EM são estudos de prevalência, porque, diferentemente de muitas doenças, o momento de seu início é difícil de definir; já no dia da prevalência, um indivíduo preenche, ou não, os critérios diagnósticos.

A prevalência é também definida como taxa de incidência multiplicada pela duração média da doença. Esclerose Múltipla é um exemplo de doença crônica com baixa incidência, longa duração média da doença, baixa mortalidade (RAGONESE *et al.*, 2008) e, portanto, uma prevalência mais alta. A prevalência-ponto é medida em um único ponto no tempo para cada paciente, embora as medições não precisem ser necessariamente feitas no mesmo momento no tempo-calendário em todas as pessoas da população.

Os estudos de prevalência de EM (ROSATI, 2001), embora possam contornar vieses como determinação da data de início e do diagnóstico, refletem tanto o tempo de sobrevivência após o diagnóstico quanto as possíveis causas da doença. A geração de hipóteses acerca da causa de EM a partir de estudos de prevalência reflete as dificuldades associadas com tentativas de fazer separação entre determinantes de sobrevivência e possíveis causas da doença. Os estudos de prevalência em EM parecem ser mais úteis para planejamentos de assistência de saúde e para informar a probabilidade pré-teste da doença à comunidade médica, do que para determinar as causas da doença.

Considerando a latitude equatorial e subequatorial do Brasil e a composição multi-étnica e multi-racial de sua população, presume-se em nosso país uma prevalência de EM mais baixa que no hemisfério norte; os estudos disponíveis são ainda limitados a alguns grandes conglomerados urbanos, principalmente do leste e sudeste. No nordeste e norte do Brasil são ainda mais escassas as informações, sem embargo da grande importância de se conhecer a prevalência e história natural da EM em região próxima ao equador, com

populações de composição étnica (“racial”) algo diferente da do sul e sudeste, além de maior exposição anual à luz solar.

A série de Pernambuco é possivelmente a mais completa e abrangente (BRITO FERREIRA *et al.*, 2004). Nela são relatados 118 casos de EM, acompanhados durante até 15 anos. A prevalência foi igual a 1,36: 100.000 habitantes. Identificaram-se: predomínio da etnia parda (110 casos, 93,2%); 82 (82,2%) casos clinicamente definidos, 15 (12,7%) laboratorialmente definidos e 6 (5,1%) clinicamente prováveis; número máximo de surtos igual a 46; maior número de casos com EDSS leve, assim como um a 10 anos de doença na forma surto/remissão (SR). A razão de gênero dos 83 casos da forma SR foi semelhante à geral (4,1:1); contudo na forma SR com progressão secundária houve predomínio duas vezes maior para o sexo feminino e, na forma primariamente progressiva, 5,5 vezes maior para o sexo masculino.

A série da Bahia consistiu em um estudo de corte transversal durante o período de fevereiro a maio de 2005, incluindo todos os pacientes consecutivos, com diagnóstico de EM, atendidos nesse período (CARDOSO *et al.*, 2006). Foi estudado um total de 121 pacientes, 80,2% do gênero feminino com uma relação de 4:1 como gênero masculino, sendo observada maior frequência de mulatos (64%) e da forma surto-remissão (91,3%). A maioria dos pacientes (68,7%) foi classificada como EM leve, sendo que os negros apresentaram indícios de pior prognóstico em relação aos outros pacientes.

Há poucos anos vêm sendo apresentadas análises preliminares dos casos de EM no Ceará. Em 2008, por ocasião do Congresso Brasileiro de Neurologia, Belém, PA, foi apresentada uma série inicial de 124 pacientes, recrutados desde 1978; 79,8 % do sexo feminino e 20,2 % do sexo masculino; 69 pacientes tiveram início da doença entre 20 e 39 anos de idade; os sintomas iniciais mais comuns eram decorrentes de acometimento de feixes longos (motores, sensitivos, esfinterianos); em segundo lugar, sintomas visuais. Idade de início: 7 a 61 anos. Diagnóstico definitivo por RM e achados clínicos em 112 casos (90,3%). Alterações típicas de EM no líquido documentadas em 20 pacientes (16,1 %). Cinco pacientes em uso de mitoxantrona. Três óbitos relacionados a Esclerose Múltipla. Tempo entre sintomas iniciais e diagnóstico definitivo de EM variou de 2 meses a 20 anos.

Em 2011 foi apresentada uma breve análise dessa mesma população de pacientes, agora em maior número, recrutados no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (TEIXEIRA *et al.*, 2011a). A maioria dos 131 pacientes era de mulheres (N=107, 82,3 %), com uma razão mulheres : homens de 4,7:1. Quanto à etnia, arbitrariamente descrita em termo de cor da pele, 16,2 % (N=21) eram

caucasianos, enquanto 84,6 % (N=110) eram de etnia mista. Em 3,1 % (N=4) dos casos, uma irmã também sofria de EM. A idade média de início da doença (primeiros sintomas) foi 33 anos, variando de 13 a 61. Na avaliação inicial 80,8 % (N=105) apresentava curso clínico recorrente-remitente, 4,6 % (N=6) apresentava progressão primária, 14,6 % (N=19) apresentava síndrome clínica isolada e 28,5 % (N=37) apresentava progressão secundária. A média de surtos, por ano, em toda a amostra, foi 0,4. Tratamento com imunomoduladores foi iniciado em 93,8 % dos casos (N=122). A média do índice anual de surtos antes do início dos imunomoduladores er 2,4 (SD = 1,9), caindo para 1,1 (SD=1,5) após iniciar o medicamento.

2.5 Genética

Esclerose Múltipla pertence ao grupo das chamadas doenças de genética complexa, um grupo de doenças comuns caracterizadas por modesto risco de hereditariedade da doença e interações gene-meio ambiente com múltiplas facetas. O componente genético da EM é sugerido por agregação familiar de casos e por alta incidência em certas populações étnicas (principalmente com origem no norte da Europa) comparadas com outras (grupos asiáticos e africanos), independente da localização geográfica.

Dois genes – HLA-DRB1 e IL7R (CD127) – estão inequivocamente associados à suscetibilidade para EM, pois foram identificados como genes candidatos a partir de suas funções (transcrições do receptor V alfa da célula T, por exemplo) (OKSENBERG *et al.*, 2004; GREGORY *et al.*, 2007). Impulsionados pelos grandes avanços da tecnologia de genotipagem (*high-throughput genotyping*), estudos de associação de todo o genoma (*genome-wide association studies* = GWAS) em Esclerose Múltipla (Estudos GWAS) levaram à identificação de mais genes de suscetibilidade e locos de interesse; essas descobertas demonstram a capacidade dessa abordagem para identificar efeitos genéticos fracos mas que contribuem para esse genótipo neurológico complexo.

Já foram publicados resultados de quatro estudos GWAS de Esclerose Múltipla: (HAFLER *et al.*, 2007; WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, 2007; AUSTRALIA AND NEW ZEALAND MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM, 2009; BARANZINI *et al.*, 2009). Os quadros 16 e 17 listam algumas dessas informações genéticas recentes.

QUADRO 16 - Estudos de associação de todo o genoma (*genome-wide association studies*) em Esclerose Múltipla

Estudo	Desenho	População de origem	Numero de amostras examinadas *	Numero de SNPs*	Locos e/ou genes
Wellcome Trust Case-Control Consortium (2007)	Casos-contrôles partilhados	UK	1.000 casos e 1,500 controles partilhados	14.436 (SNPs não-sinônimos)	<i>IL7R</i>
International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2007)	Baseado em famílias e caso-controle	US eUK	931 trios familiares	334.923	<i>HLA, IL2R, IL7R, CLEC16, CD58, EVI5, TYK2</i>
Comabella <i>et al.</i> , (2008)	caso-controle	Espanha	242 casos e 242 controles	500.000	<i>HLA, 13q31.3</i>
Gene Associations in Multiple Sclerosis Consortium (2009)	Caso-controle	US, Holanda e Suíça	978 casos e 883 controles	551.642	<i>HLA, GPC5, PARK2, PDZRN4, CSMD1</i>
Australia and New Zealand Genetics in Multiple Sclerosis Consortium (2009)	Caso-controle	Australia e Nova Zelândia	1,618 casos e dados partilhados para 3.413 controles	303.431	<i>HLA, METTL1, CD40</i>
De Jager <i>et al.</i> , (2009)	Meta-análise e caso-controle	US, UK, Holanda e Suíça	2.624 casos e 7.220 controles	2.557.248 (imputados)	<i>TNFRSF1A, IRF8, CD6, RGS1</i>
Jakkula <i>et al.</i> , (2010)	Caso-controle isolado	Finlândia	68 casos não-relacionados e 136 controles	297.343	<i>STAT3</i>
Sanna <i>et al.</i> , (2010)	Caso-controle	Sardenia	882 casos e 872 controles	6.600.000 (genotipados ou imputados)	<i>HLA, CBLB</i>

Todos os estudos incluem uma fase de replicação. *Numero relacionado com triagem inicial.

Abreviatura: SNP, *single nucleotide polymorphism* = polimorfismo de nucleotídeo isolado.

Fonte: Baseada em OKSENBURG; BARANZINI, 2010.

QUADRO 17 - Genes de suscetibilidade não-MHC e variantes em EM

Gene	SNP associado	Loco	Alelo de risco	Razão de chances estimada (<i>odds</i>)	Função da proteína
<i>CD58</i>	rs2300747	1p13	A	1.18	Adesão celular; coestimulação imunológica
<i>EVI5</i>	rs10735781	1p22.1	G	1.23	Ativador da RabGTPase ; ciclo celular
<i>RGS1</i>	rs2760524	1q31	G	1.13	Ativador da GTPase
<i>IL7R</i>	rs6897932	5p13	C	1.04	Receptor de citocina
<i>IL2RA</i>	rs2104286	10p15–p14	T	1.18	Receptor de citocina
<i>CD6</i>	rs17824933	11q13	G	1.16	Adesão celular
<i>TNFRSF1A</i>	rs1800693	12p13.2	C	1.23	Receptor de citocina
<i>CLEC16a</i>	rs12708716	16p13.3	A	1.17	Não determinado
<i>IRF8</i>	rs17445836	16q24.1	G	1.33	Transcrição
<i>CD226</i>	rs763361	18q22.3	T	1.04	Adesão celular
<i>TYK2</i>	rs34536443	19p13.2	G	1.30	Sinalização intracelular
<i>Ao</i>	rs6074022	20q12	G	1.22	Receptor imunologicoco-estimulatório

Abreviatura: SNP, *single nucleotide polymorphism* = polimorfismo de nucleotídeo isolado.

Fonte: Baseado em OKSENBERG; BARANZINI, 2010

Seguiram-se extensos estudos de replicação de dados e meta-análises que descobriram evidências robustas de associação para cerca de uma dúzia de novos locos relacionados com suscetibilidade a doença: *CD6*, *CD25* (receptor de interleucina 2, alfa, *IL2RA*), *CD40*, *CD58*, *CD226*, *CLEC16a* (membro A, família 16 do domínio da lectina tipo-C), sitio 5 de integração viral ectópica (*EVI5*), glipican 5 (*GPC5*), regulador 1 da sinalização da proteína G (*RGS1*), tirosina quinase 2 (*TYK2*), membro 1A da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (*TNFRSF1A*) e fator regulatório 8 da interferona (*IRF8*).

Algumas variantes de alelos de EM também parecem estar envolvidas com outras doenças autoimunes. Por exemplo, o efeito da suscetibilidade mediada pelo gene *IL2RA* (receptor de interleucina 2, alfa) é partilhado por EM, diabetes mellitus tipo 1, doença de Graves e artrite reumatoide, sugerindo mecanismos comuns a diversas doenças autoimunes (BARANZINI, 2009). Outros genes candidatos aguardam confirmação independente: *RPL5* (proteína ribossomal L5), *KIF21B* (membro 21B da família da quinesina), *MMEL1* (metalo-endopeptidase-símile da membrana1), metiltransferase-símile 1 (*METTL1*) e *PRM1*.

Mesmo com expansão da lista de locos de risco, o entendimento da genética da EM continua incompleto. O HLA-DRB1 explica aproximadamente 7 % da variância total dos casos de EM, enquanto outros genes explicam cerca de 3 % da variância restante. Há necessidade de mais estudos GWAS para identificar outros alelos de risco. Desconhecemos o papel, caso exista, da variação do número de cópias e de eventos epigenéticos.

A concordância dentro de famílias com respeito a algumas características clínicas no início e na evolução posterior de casos de EM sugere que, além de conferir suscetibilidade, as variantes genômicas influenciam a intensidade da doença ou outros aspectos do fenótipo. Não tem sido possível discernir, no entanto se a diversidade fenotípica reflete heterogeneidade etiológica, ou a ação modificadora de genes específicos, ou uma combinação dos dois fatores.

Infelizmente, os relatos publicados propondo influências genéticas específicas na história natural da EM e na resposta a tratamentos se baseiam quase exclusivamente em pequenas séries de casos, em avaliação clínica retrospectiva e, em alguns casos, em desfechos fenotípicos não validados. Ademais, o efeito confundidor das terapias com drogas e da estratificação de populações não é muito levado em conta. É também importante reconhecer que a contribuição agregada de variantes genéticas individuais sobre o curso da doença pode ser de veras modesta. No entanto, mesmo a demonstração de um efeito modesto de um gene conhecido sobre o curso da EM pode ajudar a elucidar mecanismos fundamentais da expressão da doença e, com isso, criar novas oportunidades terapêuticas.

Esclerose múltipla é geneticamente herdada como uma doença multifatorial complexa que resulta da interação de fatores genéticos e ambientais.

Considerando a prevalência de toda a vida (*lifetime prevalence*) de EM com valores do hemisfério norte, de 0,2 %, os riscos para essas populações merecem citação. O risco estimado de um irmão ou irmã de paciente com EM vir a desenvolver EM é de 3 a 5 %, aumentando para 29,5 % se um ou ambos os pais tem EM. O risco do filho de uma pessoa com EM desenvolver a doença é de 2 a 3%, sendo mais alto se ambos os pais têm EM.

A hipótese do traço genético de EM, na opinião de (POSER, 2004), descreve uma condição sistêmica e assintomática que não afeta o sistema nervoso e pode explicar a baixa concordância da doença em gêmeos monozigóticos.

2.6 Patogênese

Esclerose Múltipla é uma doença autoimune complexa e multifatorial que não pode ser atribuída a um fator genético ou ambiental singular. Há ampla aceitação de que

interações entre genes e fatores ambientais levam a lesão tissular por mecanismos autoimunes. Se a EM fosse associada com várias doenças imunológicas (como tireoidite de Hashimoto, psoríase, doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide), especialmente em famílias com vários membros com EM, isso então sugeriria que a doença teria origem em uma suscetibilidade geral a autoimunidade. Há necessidade de coortes populacionais para investigar isso. Parece que os genes que contribuiriam para a suscetibilidade para EM são difíceis de identificar porque exercem um efeito relativamente modesto no risco da doença (HAUSER; GOODIN, 2011).

O debate sobre o papel relativo da inflamação e da neurodegeneração na patogênese da EM é antigo e continuado. Um pouco mais de lenha nesta fogueira foi acrescentado em 2004 com o relato da necrópsia de um adolescente com Esclerose Múltipla que falecera 12 horas após o início de insuficiência respiratória causada por uma lesão bulbar aguda (BARNETT; PRINEAS, 2004). Os autores relataram apoptose de oligodendrócitos e ausência total de inflamação, especulando que o evento primário seria neurodegeneração. Embora persista a controvérsia, a maioria dos investigadores sustenta o conceito de que, pelo menos nas formas comuns, recorrentes – remitentes (EM-RR) da doença, inflamação aguda é o processo deflagrador inicial. É consenso geral, no entanto, que, oportunamente, em pacientes com formas progressivas de EM, um processo neurodegenerativo passa a predominar. Inflamação residual, pelo menos na forma de ativação da microglia, de fato continua, sendo incerta sua contribuição para a patogênese. A observação clínica apoia esses conceitos, pois, quando pacientes atingem certo ponto de incapacidade, a presença ou ausência de recorrências (surto) não parece fazer diferença (CONFAVREUX *et al.*, 2000). Pelo contrário, nos estágios iniciais da EM os surtos estão claramente associados com o desenvolvimento de *deficits* neurológicos persistentes e conseqüente aumento de incapacidade (LUBLIN; BAIER; CUTTER, 2003). Apesar do uso generalizado (inclusive neste trabalho) da classificação da EM, de Lublin e Reingold (1996), em formas recorrente-remitente (EM-RR), secundária progressiva (EM-SP), primária progressiva (EM-PP) e a infrequente progressiva-recorrente (EM-PR), considera-se cada vez mais a possibilidade de haver pouca diferença biológica entre EM-PP e os aspectos progressivos da EM-SP.

A Esclerose Múltipla não mais pode ser encarada como uma doença da substância branca; nos últimos poucos anos tem se acumulado crescente volume de evidências de estudos patológicos que indicam extenso envolvimento da substância cinzenta, tanto no córtex cerebral quanto em estruturas cinzentas profundas. A extensão do acometimento da substância cinzenta cortical vinha sendo subestimada até recentemente por causa da relativa

insensibilidade da imagem por RM para demonstrar tais lesões; agora sabemos que elas não apenas ocorrem na maioria dos pacientes, como são extremamente numerosas (DE STEFANO *et al.*, 2001; FILIPPI *et al.*, 2003; WAXMAN, 2006; GIORGIO *et al.*, 2011; MAGLIOZZI *et al.*, 2007; PIRKO *et al.*, 2007).

As lesões da substância cinzenta ocorrem tanto no córtex quanto na substância branca subcortical adjacente, havendo lesões discretas em todas as camadas corticais e lesões subpiais. Essas lesões corticais são associadas a inflamação ativa bem menos proeminente do que muitas lesões da substância branca (PIRKO *et al.*, 2007). Aglomerados de células B, assemelhando-se a folículos linfóides foram identificados nas leptomeninges de indivíduos com EM-SP (MAGLIOZZI *et al.*, 2007). Embora não se saiba a exata contribuição dessas lesões da substância cinzenta para as manifestações clínicas da EM, é tentadora a especulação de que elas provavelmente desempenham um papel significativo nos *deficits* cognitivos que afetam grande percentual de pacientes com EM. De fato, estudo recente de Houtchens *et al.* (2007) mostrou que o volume talâmico normalizado era 16,8 % menor em pacientes com EM do que em controles ($p < 0,0001$) e que havia moderada correlação entre o volume talâmico e os domínios cognitivos globais. Finalmente, vale relatar publicação muito recente (GIORGIO *et al.*, 2011) que documenta lesões corticais em pacientes com a chamada Síndrome Radiológica Isolada (achado incidental de lesões na substância branca altamente sugestivas de EM, na ausência de manifestações clínicas); essas lesões foram localizadas principalmente no córtex dos lobos fronto-temporais e estavam associadas a outros marcadores de evolução para EM (como bandas oligoclonais no LCR).

O exame de necrópsia dos olhos de pacientes com EM mostrou lesões retinianas envolvendo neurônios tanto da camada de células ganglionares quanto da camada nuclear interna (GREEN *et al.*, 2010). Essas lesões ocorreram na ausência das clássicas alterações inflamatórias mediadas por células. Uma vez que a retina é desprovida de mielina, essas observações enfatizam o fato de que Esclerose Múltipla não é puramente uma doença desmielinizante. Acrescentam-se esses fatos de perda de neurônios às alterações de lesão axonal já eloquentemente demonstradas (TRAPP *et al.*, 1998).

Um sumário das evidências e idéias sobre a imunopatogênese da EM começa pela afirmação de que, na opinião da maioria dos estudiosos do assunto, Esclerose Múltipla é um processo autoimune dirigido contra o Sistema Nervoso Central, mas deflagrado no sangue periférico, talvez através de um processo de mimetismo molecular. É muito provável que tanto células T quanto células B atuem na patogênese da EM, como atestam os efeitos benéficos do rituximab, um agente anti-célula B. Pesquisas recentes sugerem um importante

papel pro-inflamatório das células Th 17 que expressam IL-17. Uma combinação de TGF e IL-6 estimula células CD4+ a se diferenciar em células Th17, sendo esse processo exacerbado pela presença de IL-23.

A importância de outro subconjunto de células CD4+ imunorregulatórias, conhecidas como células Treg, também tem recebido destaque; essas células expressam altos níveis de CD25 e do fator de transcrição Foxp3. Foi relatada (BETTELLI *et al.*, 2006) a presença, em camundongos, de vias recíprocas de desenvolvimento para a geração de células efectoras Th17 e células Treg; os autores constataram que a combinação de IL-6 e TGF induziam a produção de IL-17, ao passo que a presença de IL-6 bloqueava a produção de células Treg estimulada pelo TGF. Isso enfatiza a potencial importância da IL-6 no processo autoimune inflamatório. A IL-17 já foi demonstrada na presença de lesões de EM, e foi verificado que células Th17 humanas promovem ruptura da barreira hematoencefálica e aumentam a inflamação (KEBIR *et al.*, 2007).

Há várias hipóteses para explicar como uma infecção pode causar Esclerose Múltipla, algumas mais plausíveis que outras. Uma hipótese é que EM é devida a uma reação autoimune desencadeada por uma infecção monofásica, a hipótese do mimetismo molecular “bate e corre”. Uma segunda possibilidade é que uma infecção periférica persistente determina uma reação imune que apresenta reação cruzada com o Sistema Nervoso Central (SNC), denominada hipótese do mimetismo molecular por infecção persistente. Em terceiro lugar, uma infecção persistente de células da glia (por exemplo, oligodendrócitos) iniciaria uma inflamação focal dentro do SNC, denominada hipótese da infecção direta. Uma quarta hipótese é que uma infecção desregula o sistema imunológico e estabelece uma doença autoimune órgão-específica, chamada hipótese da desregulação imune. Uma possibilidade final é que EM é devida a uma dupla infecção, intitulada hipótese da dupla infecção. É prudente termos em conta que muitas das evidências que atualmente favorecem um papel para o EBV são baseadas em títulos de anticorpos, como foi para o vírus do sarampo há uma geração (FARRELL *et al.*, 2009; ADAMS; IMAGAWA, 1962; MARRIE, 2004; EBERS, 2008). A relação entre EM e alergias foi objeto de recente revisão e meta-análise coordenada por autores brasileiros (MONTEIRO *et al.*, 2011). EM é uma doença inflamatória que expressa uma típica resposta imune tipo 1 (Th1), caracterizada pela produção das citocinas interleucina-2 (IL-2) e interferon- γ , ativando a imunidade celular. As alergias, por outro lado, se apresentam com alto nível de citocinas tipo 2 (Th2), como interleucinas 4,5,6,10 e 13 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13), promovendo imunidade humoral. Tem sido observado que doenças Th1 e Th2 poderiam coexistir no mesmo indivíduo. Apesar da plausibilidade

biológica, não foi encontrada nenhuma evidência a dar suporte à associação entre Esclerose Múltipla e doenças alérgicas em geral, asma, rinite alérgica ou eczema.

2.6.1 Avanços na histopatologia e suas implicações na patogênese da EM

Com o advento dos métodos de imagem do SNC *in vivo* (imagem por RM), juntamente com técnicas neuropatológicas e de imunohistoquímica refinadas, a partir de 1996 subtipos histológicos heterogêneos de lesões de EM (placas) foram identificados, sugerindo mecanismos de patogênese também heterogêneos (LUCCHINETTI *et al.*, 1996; 2000; WINGERCHUK; LUCCHINETTI; NOSEWORTHY, 2001). Os estudos nas necropsias mostraram que, em cada paciente, observa-se sempre o mesmo conjunto de tipos histológicos em todas as lesões, sugerindo que esses padrões refletem mecanismos patogênicos distintos em vez de diferentes estágios da lesão. O padrão I de Lucchinetti mostrou grande similaridade com a encefalomielite auto-imune mediada por células T; o padrão II mostrou semelhança com a encefalomielite auto-imune mediada por células T mais anticorpos. Os padrões I e II, portanto, são indicativos de uma doença imune-mediada. Os padrões III e IV de Lucchinetti foram altamente sugestivos de uma distrofia primária dos oligodendrócitos, com fenômeno de degeneração retrógrada (*dying-back*), remanescente de desmielinização induzida por toxina ou vírus, mais do que de autoimunidade.

Em estudo por imunocitoquímica, usando anticorpos contra proteína precursora de amilóide como marcador de lesão axonal, foi demonstrada lesão axonal em placas agudas de EM (FERGUSON *et al.*, 1997). A imagem por RM com espectroscopia de prótons também tem demonstrado, em pacientes com menos de 5 anos de doença, redução de *N*-acetil aspartato (NAA), indicando lesão ou perda axonal (DE STEFANO *et al.*, 2001). A lesão axonal na EM, apesar de sua patogênese ainda mal compreendida, parece ser um fator importantes na gênese dos *deficits* neurológicos permanentes que se instalam na evolução da EM (BARNES *et al.*, 1991; FILIPPI *et al.*, 1994; MCDONALD *et al.*, 1992; FILIPPI *et al.*, 2003).

A recente controvérsia pontual, sobre o papel da “insuficiência venosa cerebrospinal” (IVCE) na patogênese da EM foi provavelmente resolvida com a finalização de estudo recente (ZIVADINOV *et al.*, 2011). Nesse estudo, com operadores de ultrassom mantidos cegos com relação ao diagnóstico dos pacientes, foram encontradas as seguintes prevalências de IVCE: 62.5% nos casos de Esclerose Múltipla; 45.8% nos casos de outras doenças neurológicas; 42.1% nos pacientes com Síndrome Clínica Isolada; e 25.5%

nos controles sadios. Os autores concluem que a IVCE não tem papel na patogênese da Esclerose Múltipla e parece ser uma mera consequência e fenômeno secundário à hipoperfusão do parênquima cerebral.

O curso clínico e a história natural da EM passou a ser favoravelmente modificado após a introdução dos medicamentos imunomoduladores (acetato de glatiramer e interferonas beta 1-a e 1-b); há consensos brasileiros sobre os usos e indicações desses medicamentos (TILBERY *et al.*, 2000; ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA, 2005).

2.7 Critérios diagnósticos

A mais recente revisão dos critérios diagnósticos de EM foi realizada em 2010, gerando os Critérios de McDonald – Revisão 2010 (POLMAN *et al.*, 2011); nessa revisão foi simplificado o uso da imagem por RM para demonstração de disseminação no espaço e no tempo de lesões do sistema nervoso central; em algumas circunstâncias tornou-se possível estabelecer disseminação no tempo e no espaço com base em um único exame de RM.

Swanton *et al.* (2006, 2007) propuseram os chamados critérios de Swanton, modificando e simplificando os critérios de RM para possibilitar o diagnóstico de EM a partir de um único episódio clínico (Síndrome Clínica Isolada). (Quadro 4 p. 64, Quadro 14 p. 130 e Quadro 18).

QUADRO 18 - Critérios diagnósticos (*)

Número de Surtos (**)	Lesão clínica objetiva	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
≥ 2	≥ 2 ou 1 com evidência de surto anterior	Nenhum (evidências adicionais (RM, LCR) são desejáveis; se RM for normal extremo cuidado deve ser tomado no diagnóstico.
≥ 2	1	DE ; ≥1 lesão em T2 em pelo menos 2 das 4 regiões típicas da EM no SNC ***ou aguarde novo surto implicando outro sítio no SNC
1	≥2	DT : presença simultânea de lesões assintomáticas com e sem realce; ou nova(s) lesão(ões) em T2 e/ou com realce no seguimento independente do momento com referência ao exame de base
1	1 (síndrome clinicamente isolada)	DE ; ≥1 lesão em T2 em pelo menos 2 das 4 regiões típicas da EM no SNC *** e DT : presença simultânea de lesões assintomáticas com e sem realce; ou nova(s) lesão(ões) em T2 e/ou com realce na RM de controle
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM-PP)		Um (1) ano de progressão da doença (retrospectiva ou prospectivamente determinado), mais 2 dos seguintes critérios : 1. Evidência de DE encefálica (≥ 1 lesão em T2 em regiões características de EM *** 2. Evidência de DE na medula (≥ 2 lesões em T2) 3.LCR positivo (evidência de bandas oligoclonais e/ou índice de IgG elevado)

* Se forem preenchidos os critérios e não houver melhor explicação para a apresentação clínica, o diagnóstico é EM; se suspeito, mas os critérios não são completamente preenchidos o diagnóstico é “possível EM”; se outro diagnóstico surgir na evolução, que melhor explique a apresentação clínica, então o diagnóstico não é EM.

** Um surto é definido pelo relato do paciente ou por observação objetiva de evento típico desmielinizante inflamatório agudo do SNC, atual ou anterior, com duração de pelo menos 24 horas. Pode ser documentado pelo exame neurológico, mas alguns eventos anteriores com sintomas e evolução característicos de EM, para os quais nenhum achado neurológico objetivo foi documentado, podem prover evidência razoável de um evento desmielinizante anterior. Relatos de sintomas paroxísticos devem consistir de múltiplos episódios ocorrendo por não menos que 24 horas. Pelo menos um surto deve ser corroborado através de achados no exame neurológico, resposta do potencial evocado visual em paciente com distúrbio visual prévio ou RM .

*** medular / encefálicas (periventricular, justacortical e infratentorial)

DE = disseminação no espaço; DT = disseminação no tempo

Fonte: McDonald, 2010; POLMAN *et al.*, 2011

Os critérios diagnósticos atualizados de Neuromielite Óptica (NMO) (WINGERCHUK *et al.*, 2006) são sumarizados no quadro 19. A versão da *National Multiple Sclerosis Society* apresenta mais detalhes objetivos (quadro 20).

QUADRO 19 - Critérios diagnósticos de Neuromielite Óptica (NMO)

NMO Definitiva :

- Neurite óptica
- Mielite aguda
- Pelo menos dois de três **critérios de apoio** :
 - 1) Lesão contígua da medula espinhal por RM estendendo-se por mais de 3 segmentos vertebrais
 - 2) RM do cérebro não preenche critérios diagnósticos de EM
 - 3) NMO-IgG soropositividade

Fonte: WINGERCHUK *et al.*, 2006

QUADRO 20- Critérios da *National Multiple Sclerosis Society*

Critérios maiores (todos mandatórios):

- Neurite óptica em um ou ambos os olhos (pode, ou não, ser simultânea)
- Mielite transversa com lesão medular > 3 segmentos espinhais
- Nenhuma evidência de outras doenças (vasculite, sarcoidose, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistêmico)

Critérios menores (pelo menos 1 deve ser satisfeito) :

- RM cerebral mais recente, normal ou não preenchendo critérios de Barkhof :
 - RM de cérebro não específica, não preenchendo critérios de Barkhof
 - Lesões no bulbo dorsal
 - Lesões hipotalâmicas e/ou no tronco cerebral
 - Lesões periventriculares ou do corpo caloso são “lineares”, não ovoides nem com aparência de “dedos de Dawson” .
- Anticorpos IgG-anti NMO/aquaporina positivos no soro ou no LCR

Fonte: MILLER *et al.*, 2008

A busca de marcadores (no soro e/ou no LCR) confiáveis e reproduzíveis, úteis para o diagnóstico e prognóstico de EM, tem sido campo de muita investigação na última década. Merece menção a identificação de auto-anticorpos séricos únicos que funcionariam como “assinaturas” de subtipos clínicos e patológicos de Esclerose Múltipla (QUINTANA *et al.*, 2008). Foi recentemente demonstrado que cadeias pesadas dos neurofilamentos no líquido cefalorraquidiano se correlacionam com os surtos e com o grau de incapacidade em pacientes com EM (KUHLE *et al.*, 2011). A capacidade de generalização dos achados de biomarcadores, para uso na prática clínica, é um assunto controverso, pois muitos achados e suas correlações não têm sido facilmente reproduzidos; artigos muito citados e meta-análises posteriores à descrição de muitos biomarcadores ilustram esse fato (IOANNIDIS; PANAGIOTOU, 2011). Essa é uma área onde a interpretação cautelosa e crítica da literatura assume especial importância (IOANNIDIS, 2005).

2.8 Métodos de medição e acompanhamento

A Escala Expandida do Grau de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale = EDSS*), introduzida em 1983 por John Kurtzke, permite pontuação fina de graus de incapacidade (avanços de 0,5 pontos, numa escala de 0 a 10) (Quadro 21).

Quadro 21 - Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

Pontuação	Características clínicas
0.0	Exame neurológico normal [todos graus = 0 em Sistemas Funcionais (SF)]; [grau cerebral 1 aceitável].
1.0	Nenhuma Incapacidade, sinais mínimos em um SF (ou seja, um SF grau 1, excluindo grau cerebral 1) .
1.5	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de um SF (mais de um grau 1 excluindo grau cerebral 1) (ou: 2 SF grau 1)
2	Incapacidade mínima em um SF (um SF grau 2, outros 0 ou 1) .
2.5	Incapacidade mínima em dois SF (dois SF grau 2, outros 0 ou 1) .
3	Incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3, outros 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro SF (três/quatro SF grau 2, outros grau 0 ou 1) embora deambulando plenamente .
3.5	Deambulação plena, porém com incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1) .

- 4 Deambulação plena até 500, sem ajuda ou descanso; autossuficiente, de pé aproximadamente 12 horas por dia apesar da incapacidade relativamente grave, consistindo em um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo limites dos níveis anteriores
- 4.5 Deambulação plena até 300, sem ajuda ou descanso. De pé a maior parte do dia; capaz de trabalhar um dia inteiro, podendo, por outro lado, ter alguma limitação de atividade total ou requerer assistência mínima; caracterizado por incapacidade relativamente grave, consistindo em um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo limites dos níveis anteriores.
- 5 Deambulação plena até 200 m, sem ajuda ou descanso. Incapacidade grave o suficiente para diminuir todas as atividades diárias (ou seja, trabalhar todo o dia sem provisões especiais). (Os SFs normalmente equivalentes são um grau 5 sozinho, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores que normalmente excedem as especificações para nível 4.0).
- 5.5 Deambulação sem ajuda ou descanso por aproximadamente 100 metros. Incapacidade grave suficiente para impedir atividades plenas diárias. Os SFs normalmente equivalentes são um SF grau 5 sozinho, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores que normalmente excedem as especificações para nível 4.0.
- 6 Assistência constante intermitente ou unilateral (bengala, muleta ou suporte), obrigado a andar aproximadamente 100 metros com ou sem descanso. Os SFs normalmente equivalentes são combinados com mais de dois SFs grau 3+.
- 6.5 Assistência bilateral constante (bengala, muleta ou suporte), obrigado a andar aproximadamente 20 metros sem descanso. Os SFs normalmente equivalentes são combinados com mais de dois SFs grau 3+.
- 7 Incapaz de andar além de 5 metros mesmo com ajuda, essencialmente restrito a cadeira de rodas; locomove-se sozinho na cadeira de rodas padrão e se transfere sozinho; de pé ou na cadeira de rodas por 12 horas ao dia. Os SFs normalmente equivalentes são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente grau piramidal 5 sozinho).
- 7.5 Incapaz de dar mais que alguns passos; restrito a cadeira de rodas; pode requerer ajuda para transferir-se; locomove-se sozinho, porém não consegue se manter na cadeira de rodas padrão o dia todo; pode requerer uma cadeira de rodas motorizada (Os SFs normalmente equivalentes são combinações com mais de um SF grau 4+).
- 8 Essencialmente restrito a cama ou cadeira ou conduzido em cadeira de rodas, podendo estar fora da cama a maior parte do dia; preserva muitas das funções de cuidados pessoais; normalmente possui uso eficiente dos braços. Os SFs normalmente equivalentes são combinações geralmente grau 4+ em diversos sistemas).
- 8.5 Essencialmente restrito à cama a maior parte do dia; possui pouco uso efetivo do(s) braço(s); preserva muitas das funções de cuidados pessoais. Os SFs normalmente equivalentes são combinações geralmente grau 4+ em diversos sistemas.
- 9 Paciente acamado impotente; pode comunicar-se e alimentar-se. Os SFs normalmente equivalentes são combinações, maior parte grau 4+ em diversos sistemas.
- 9.5 Paciente acamado, totalmente impotente, incapaz de se comunicar efetivamente ou comer / engolir. Os SFs normalmente equivalentes são combinações, na sua maioria todas grau 4+.

10 Morte devido a Esclerose Múltipla.

Fonte: Kurtzke, 1983

A EDSS é vinculada a um sistema de escores funcionais, a escala do estado de Sistemas Funcionais (SF); a pontuação baseada nas queixas e no exame neurológico objetivo, que quantifica individualmente as funções piramidais, funções cerebelares, funções do tronco cerebral, funções sensitivas, funções vesicais e intestinais, funções visuais, funções mentais, e outros (Quadro 22).

QUADRO 22 - Escala de Incapacidade Funcional (DSS) ou Escala de Sistemas Funcionais (SFs)

- Funções Piramidais:

- 0 Normal
- 1 Sinais de anormalidade, porém sem déficits.
- 2 Déficits mínimos
- 3 Paraparesia ou hemiparesia leve a moderada; monoparesia grave.
- 4 Paraparesia ou hemiparesia marcantes; moderada quadriparesia; ou monoplegia
- 5 Paraplegia, hemiplegia ou quadriplegia marcante
- 6 Quadriplegia

- Funções do Tronco Cerebral :

- 0 Normal
- 1 Apenas alguns sinais
- 2 Nistagmo moderado (visível a 30°) ou outros déficits leves.
- 3 Nistagmo grave (em posição primária), fraqueza extraocular marcante ou déficits moderados de outros nervos cranianos
- 4 Disartria marcante ou outro déficit marcante
- 5 Incapacidade de engolir ou falar

- Funções Cerebelares:

- 0 Normal
- 1 Sinais de anormalidades, porém sem déficits.
- 2 Ataxia leve.
- 3 Ataxia moderada de tronco ou de algum membro.
- 4 Ataxia grave de todos os membros.
- 5 Ataxia levando à incapacidade de realizar movimentos coordenados

X Utilizado após cada um dos números quando a fraqueza (grau 3 ou maior nas funções piramidais) interferir com a avaliação .

- Funções Sensoriais :

0 Normal

- 1** Somente redução da sensibilidade vibratória ou ao desenho de uma figura, em um ou dois membros.
- 2** Redução leve da sensibilidade táctil, dolorosa ou posicional, e/ou redução moderada da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou redução isolada da sensibilidade vibratória / desenho de uma figura, em três ou quatro membros.
- 3** Redução moderada da sensibilidade táctil, dolorosa ou posicional, e/ou , essencialmente, perda da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou redução leve da sensibilidade táctil ou dolorosa e/ou redução moderada em todos os testes proprioceptivos em três ou quatro membros.
- 4** Redução marcante da sensibilidade táctil ou dolorosa ou perda de propriocepção, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou redução moderada da sensibilidade táctil ou dolorosa e/ou grave redução da propriocepção em mais que dois membros.
- 5** Perda da sensibilidade (essencialmente) em um ou dois membros; ou redução moderada da sensibilidade táctil ou dolorosa e/ou perda da propriocepção na maioria das áreas do corpo abaixo da cabeça.
- 6** Sensibilidade essencialmente perdida nas áreas do corpo abaixo da cabeça.

- Funções Intestinais e Vesicais :

0 Normal

- 1** Quadro leve de hesitação, urgência ou retenção urinária.
- 2** Quadro moderado de hesitação, urgência ou retenção urinária ou intestinal, ou episódios raros de incontinência urinária.
- 3** Frequente incontinência urinária
- 4** Necessidade de cateterizações quase que constantes.
- 5** Perda da função vesical
- 6** Perda da função vesical e intestinal

- Funções Cerebrais (ou Mentais) :

0 Normal

- 1** Somente alterações do humor
- 2** Leve redução da atividade mental
- 3** Moderada redução da atividade mental
- 4** Marcante redução da atividade mental (moderado quadro de Síndrome Cerebral Crônica)
- 5** Demência ou Síndrome Cerebral Crônica (incompetência grave).

- Funções Visuais (ou Ópticas):

0 Normal

1 Escotoma com acuidade visual corrigida maior (= melhor) que 20/30

2 Olho pior com escotoma e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59

3 Olho pior com grande escotoma ou redução moderada dos campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.

4 Olho pior com redução marcante dos campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mas com máxima acuidade do olho melhor de 20/60 ou menos.

5 Olho pior com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; grau 4, mas com máxima acuidade do olho melhor de 20/60 ou menos.

6 Grau 5, mas com máxima acuidade do olho melhor de 20/60 ou menos.

X Acrescentado aos graus 0 a 6 na presença de palidez papilar temporal.

- Outras Funções:

0 Nenhuma

1 Qualquer outro achado neurológico atribuível a algum fator (especificá-lo)

A escala EDSS mistura disfunção (*impairment*) com incapacidade (*disability*). Os escores marcantes da EDSS são :

EDSS 1: Nenhuma Incapacidade e sinais mínimos em um SF;

EDSS 4: Deambulação plena até 500 m, sem ajuda ou descanso; auto-suficiente, de pé aproximadamente 12 horas por dia apesar da incapacidade relativamente grave, consistindo em um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo limites dos níveis anteriores;

EDSS 6: Assistência intermitente ou unilateral constante (bengala, muleta ou suporte), capaz de andar aproximadamente 100 metros com ou sem descanso. (Os SFs normalmente equivalentes são combinados com mais de dois SFs grau 3+)

EDSS 7: Incapaz de andar além de 5 metros mesmo com ajuda, essencialmente restrito a cadeira de rodas; locomove-se sozinho na cadeira de rodas padrão e se transfere sozinho; de pé ou na cadeira de rodas por 12 horas ao dia. (Os SFs normalmente equivalentes são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente grau piramidal 5 sozinho).

EDSS 8: Essencialmente restrito a cama ou cadeira ou conduzido em cadeira de rodas, podendo estar fora da cama a maior parte do dia; preserva muitas das funções de cuidados pessoais; normalmente possui uso eficiente dos braços (Os SFs normalmente equivalentes são combinações geralmente grau 4+ em diversos sistemas).

Até o escore 3,5 a EDSS depende basicamente da pontuação dos sistemas funcionais (SF). Valores de EDSS de 4 ou mais estão principalmente ligados à capacidade de deambulação do paciente; por essa razão os escores EDSS 4, 6 e 7 são muito usados como marcos de incapacidade nos estudos de EM.

A EDSS tem se mostrado razoavelmente reproduzível (inter-avaliadores e intra-avaliadores) em todo o mundo, desde que aplicada por neurologistas treinados; até os dias atuais, a grande maioria dos ensaios clínicos terapêuticos em EM realizados no mundo utiliza a escala EDSS como padrão na avaliação da progressão da EM.

Há críticas à EDSS, merecedoras de comentários (WILLOUGHBY; PATTY, 1988):

- Aponta-se, inicialmente, excessiva ênfase na mobilidade do paciente, negligenciando aspectos importantes da doença (dor, fadiga, qualidade de vida). Entre os escores 0 e 3,5 avalia-se basicamente o grau de dano funcional; entre os escores 4 e 7 a avaliação é centrada na capacidade de deambulação do paciente, refletindo dano e incapacidade; já os escores EDSS 7,5 a 9,5 indicam meramente o grau de independência do paciente, refletindo apenas incapacidades. Para ganhar objetividade e reprodutibilidade, principalmente em grandes estudos multicêntricos e multinacionais, a EDSS deixa de lado aspectos subjetivos e sintomas dos pacientes, atribuindo mais valor aos achados objetivos do exame neurológico.
- Em segundo lugar, observa-se que, quando a EDSS é aplicada a grandes populações de pacientes com EM, seus escores tendem a se agrupar em distribuição bimodal, com maiores números de pacientes agrupados no início da escala (escores 1 a 3) e no fim dela (escores 6 a 8), e menos pacientes com escores intermediários (4 a 5); isso indica menor sensibilidade da escala nas etapas intermediárias de incapacidade, de sorte que os pacientes atravessariam essa etapa em menos tempo, e permaneceriam por mais tempo nas etapas inicial (escores 0 a 3) e avançada (escores acima de 6).
- É também patente que a progressão da EM não é medida de maneira linear com a EDSS: os pacientes evoluem mais rapidamente do escore 1 a 5 e permanecem mais tempo entre os escores 5 a 7 (SHARRACK; HUGHES, 1996). Por isso, em muitos ensaios clínicos é adotada a estratégia de considerar marcador de progressão da EM um incremento de 1 ponto no escore EDSS permanecendo por pelo menos 90 dias.

- A escala EDSS apresenta variáveis subjetivas, principalmente com relação à deambulação e à alteração de esfíncteres.

- A definição de graus de comprometimento - leve, moderado ou grave - é sujeita a subjetividade do examinador.

- Observa-se variação entre examinadores quando os resultados obtidos no exame neurológico são usados para estabelecer o escore EDSS; essa discordância costuma ser mais relevante em escores mais baixos de EDSS. O grau de concordância entre examinadores oscila em torno de 0,6. Por isso, nos ensaios clínicos, determinou-se que fossem necessários escores com variação de no mínimo 1 ponto entre dois exames consecutivos, para avaliar resultados significativos.

- Ocorre, na escala EDSS, supervalorização dos sistemas funcionais piramidal e cerebelar, o que tem levado à busca de novas escalas.

Novas escalas de avaliação vêm sendo introduzidas, procurando atender às recomendações do sistema tripartite de classificação da disfunção humana (*System for classifying human dysfunction*), proposto em 1980 pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1980); segundo essa recomendação, uma escala deve diferenciar o dano (*impairment*) (lesão ou distúrbio de um órgão), a incapacidade (*disability*) (restrição de atividades causada pela doença, em comparação com indivíduo normal) e os obstáculos (*handicaps*) (restrições nas habilidades do indivíduo para a realização de atividades cotidianas normais, levando em conta idade, sexo e fatores sociais e culturais).

Novas escalas propostas para estudos de pacientes com EM incluem:

a) escala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite* = Composição

Funcional para Esclerose Múltipla) (RUDICK; CUTTER; REINGOLD, 2002);

b) escala PS (*Performance Scales* = Escala de Capacidades) (MARRIE; GOLDMAN, 2007);

c) Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (Inventário de qualidade de vida em esclerose múltipla) (GÖKSEL KARATEPE *et al.*, 2011).

2.9 Tratamento

*“Double, double toil and trouble;
Fire burn, and cauldron bubble.”*

(W. Shakespeare : Macbeth, Ato IV, Cena I)

**“Dupla, dupla labuta e aflição;
arde o fogo e borbulha o caldeirão”
(Tradução nossa)**

2.9.1 Considerações gerais sobre o uso de imunomoduladores

Considerando que os imunomoduladores são sabidamente ineficazes em pacientes com EM primária progressiva (até 10 % de todos os pacientes com EM) e apresentam eficácia questionável na EM secundária progressiva (até 30 % de todos os pacientes com EM), o uso racional desses agentes está restrito, portanto, a pacientes com EM-RR (recorrente-remitente) e Síndrome Clínica Isolada. As interferonas-beta e o acetato de glatiramer oferecem benefícios modestos a moderados, no curto prazo, para pacientes com doença ativa e recente, os quais apresentam maior probabilidade de resposta. A eficácia no longo prazo ainda é ponto de controvérsia, como veremos adiante. É necessário tratar 5,6 pacientes com interferona beta-1b, 6,3 pacientes com interferona beta-1a e 14,3 pacientes com acetato de glatiramer para gerar uma só pessoa livre de surtos por 2 anos; o efeito de redução na frequência de surtos é mais evidente no primeiro ano, declinando em seguida. As estimativas do NNT (*number needed to treat*) para o natalizumab são mais favoráveis (NNT para fazer tornar um paciente livre de surtos com 2 anos de terapia é 2 a 2,4), porém seu uso é limitado devido ao perfil de efeitos adversos graves.

Uma abordagem mais conservadora dessa situação (PITTOCK *et al.*, 2006) sugere não tratar:

a) pacientes com maiores chances de curso clínico benigno, isto é, pacientes com baixos escores EDSS após 5 anos e / ou com baixa frequência de surtos e ausência de acúmulo de lesões na RM;

b) pacientes com reduzidas chances de benefício, isto é, pacientes com doença progressiva estabelecida e sem marcadores clínicos ou de imagem de atividade inflamatória;

c) pacientes com prognóstico indeterminado (CIS ou Síndrome Clínica Isolada; EM recorrente – remitente bem inicial, com surtos brandos e perfil prognóstico benigno).

Para os casos de CIS e de EM-RR de diagnóstico recente e sem indicadores de curso clínico agressivo, seria aceita a opção de não tratar e manter o paciente sob supervisão clínica e de imagem por RM.

O temor da ocorrência de um surto intenso e irreversivelmente incapacitante, em consequência da opção temporária e inicial de não usar medicamento, não encontra justificativa na literatura; é rara tal ocorrência, mesmo em pacientes em uso regular de imunomoduladores. A grande maioria dos pacientes que apresenta aumento de incapacidade o faz na fase tardia, secundariamente progressiva, quando os surtos já são raros ou cessaram. A história natural dos surtos (recorrências) agudos de EM é geralmente benigna, com recuperação parcial ou total dentro de algumas semanas até poucos meses (KURTZKE *et al.*, 1973); mesmo *deficits* intensos, como cegueira monocular ou mielopatia, tipicamente vêm a ter boa resolução (YOUNG *et al.*, 2006). A incapacidade intensa e permanente ocorre no longo prazo, na fase de progressão secundária da doença. Em estudo recente (BEJAOU; ROLAK, 2010), dentre 1.078 pacientes com EM-RR inicial, apenas 0,5 % dos pacientes que não usavam imunomodulador sofreu um surto intenso, sem remissão, resultando em um EDSS ≥ 6 . Assim, parece correto afirmar que o risco de incapacidade permanente em consequência de um surto de EM-RR, no início, é muito baixo. Essa informação é útil, pois permitiria a médico e paciente, um tempo de observação e ponderação sobre a decisão do uso de medicações injetáveis, de uso contínuo e com efeitos adversos.

A verdade, infelizmente, é que não há como distinguir com precisão entre indivíduos que terão um curso clínico benigno e suave dos indivíduos que terão curso clínico grave e incapacitante. Os estudos de história natural demonstram que, 20 a 25 anos após o diagnóstico de EM, quase 90 % dos pacientes apresentarão incapacidade significativa (WEINSHENKER *et al.*, 1989b; 1989c). Apesar dos méritos desses estudos de história natural da EM, eles geralmente são limitados pelos instrumentos de medição de incapacidade como a escala EDSS, a qual passa ao largo e não avalia adequadamente algumas das mais importantes manifestações colaterais da EM, tais como atividades da vida diária, qualidade de vida, perda de emprego, desesperança e deterioração cognitiva e intelectual.

Com essas ponderações em mente, há fortes argumentos a favor do tratamento precoce de quase todos os pacientes com EM-RR e CIS (FROHMAN *et al.*, 2006):

1) Os pacientes com EM, em sua maioria, desenvolverão, com o passar dos anos, importante incapacidade.

- 2) Só é possível prever, com facilidade, quais pacientes terão um curso “benigno” após transcorrido um tempo durante o qual pacientes não tratados poderiam desenvolver incapacidade significativa;
- 3) Estudos patológicos e radiológicos mostram claramente lesão axonal irreversível bem cedo no curso da doença. Além disso, mesmo pacientes que parecem estar bem clinicamente, com poucos surtos clínicos aparentes, podem perfeitamente estar a acumular novas lesões e dano tissular progressivo, com atrofia cerebral na RM, em última análise associados com incapacidade física e cognitiva.
- 4) As beta-interferonas e acetato de glatiramer funcionam melhor no início da doença, mesmo por ocasião de uma Síndrome Clínica Isolada (CIS), e funcionam muito pouco, quando funcionam, mais adiante na fase progressiva da doença.
- 5) Esses medicamentos reduzem o número e a intensidade dos surtos, reduzem o número e tamanho das novas lesões e diminuem a progressão da incapacidade. Mais surtos se traduzem em mais incapacidade, pelo menos no início da doença.
- 6) Retardo na terapia tem ocasionado aumento e persistência da carga de lesões na RM e aumento do número de pacientes com progressão da incapacidade.

A relação entre os surtos e a progressão da incapacidade é ponto de debate nos estudos de Esclerose Múltipla, por ser esta uma doença “para toda a vida”, com curso clínico imprevisível. É fato que muitos (se não a maioria) dos pacientes com EM não recuperam completamente após os surtos (LUBLIN; BAIER; CUTTER, 2003). Os surtos podem causar perda de funções, ao passo que os medicamentos imunomoduladores (IMs) podem, significativamente, mitigar-lhes a frequência e intensidade. Em contrapartida, essas mesmas terapias não alteram de modo significativo a subsequente fase secundária progressiva da doença, a qual é quase uniformemente estereotipada (KAPPOS *et al.*, 2004a, 2004b).

A intervenção terapêutica em fase bem inicial da EM representa uma importante estratégia de “ataque preventivo”. Hipoteticamente, pacientes não tratados podem ficar mais predispostos a expansão no seu repertório de respostas imunes autoagressivas (isto é, alastramento de epitopos ou determinantes). Enquanto o ataque imunológico inicial, em um paciente individual, pode ser dirigido contra um conjunto específico ou restrito de epitopos antigênicos de proteína, ataques subsequentes, clinicamente documentados ou ocultos, podem se alastrar (ou espalhar) para envolver outros epitopos (BROCKE *et al.*, 1998; HOLZ *et al.*, 2000). Se o alastramento de epitopos pode ser um mecanismo eficaz de combater agentes infecciosos, esse mecanismo também parece estar implicado em doenças autoimunes sistêmicas e órgão- específicas.

É instigante a hipótese de que a penumbra de lesão tissular em EM é modificável por tratamento precoce. A análise histopatológica da lesão inicial (aguda) de EM e da placa em expansão da EM-RR dá apoio à visão de que a intervenção terapêutica deve começar logo após o diagnóstico. Em contraste com a lesão estabelecida, vários aspectos da lesão recente são provavelmente reversíveis, alguns dos quais são conhecidos mecanismos de dano permanente tardio. Amostras de uma lesão aguda típica de EM, detectada na imagem por Ressonância Magnética (RM) como uma área de substância branca apresentando-se como uma massa tumefativa em um indivíduo com uma Síndrome Clínica Isolada (CIS), revela um parênquima muito edemaciado e intensamente infiltrado por aglomerados perivasculares de pequenos linfócitos, padrões indicativos de ruptura na barreira hemato-encefálica (NOSEWORTHY, 1999). Ocorre perda difusa de mielina e lesão axonal, na presença de macrófagos repletos com *debris* identificáveis de mielina. Os astrócitos estão caracteristicamente hipertrofiados, mas cicatrização glial ainda não ocorreu. Embora ocorra desmielinização, pode haver grande número de oligodendrócitos poupados (às vezes hiperplasia), e alguma remielinização (RAINE; WU, 1993; PRINEAS *et al.*, 1993; PIATON *et al.*, 2009; FRANKLIN; FFRENCH-CONSTANT, 2008). Se compararmos essa imagem com a de uma lesão crônica, com sua intensa cicatrização glial, significativa perda de axônios e quase completa ausência de remielinização, a lesão aguda acena com considerável esperança de reversão ou reparo. É, de fato, uma penumbra inflamatória. Do ponto de vista do tratamento, a terapia antiinflamatória pode reduzir o edema, o que, por sua vez, poderia abrandar efeitos negativos (particularmente sobre os axônios) de compostos extracelulares como espécies reativas de oxigênio, radicais livres, glutamato, citocinas e hidrolases ácidas, produtos das células do infiltrado e dos macrófagos. A infrarregulação dessas moléculas pode ajudar no reparo da mielina, na lesão aguda. A redução do edema e de sua cascata molecular associada poderia também levar à parada e/ou reversão da lesão em curso dos axônios, tornando-os disponíveis para remielinização. O efeito cumulativo da reversão desses eventos poderia impedir o desenvolvimento de uma cicatriz astrogliar, um risco conhecido nos processos de reparação do SNC. A existência de oligodendrócitos potencialmente remielinizantes e de células progenitoras de oligodendrócitos na EM aguda (as quais parecem não persistir nos estágios crônicos) acrescentam apoio ao argumento da intervenção precoce. Trabalhos realizados no modelo animal de encefalomielite alérgica experimental indicam que tratamento na fase aguda é mais eficaz que tratamento tardio, com remielinização ocorrendo após ablação da resposta inflamatória (RAINE *et al.*, 1977). Assim, é cabível argumentar a favor do tratamento precoce, visando prevenção de dano permanente à barreira

hematoencefálica, nos casos de EM. Quanto mais tarde a intervenção, maior a cicatrização em torno dos vasos sanguíneos, e maior a probabilidade de tráfego celular persistente. Já que uma barreira hemato-encefálica defeituosa é componente chave do substrato da lesão na EM, qualquer estratégia capaz de reduzir essa anomalia logo no início teria efeitos benéficos nos mecanismos de reparação subsequentes.

A imagem por RM é também usada para monitorar eficácia das terapias para EM (MILLER, 1996), com recomendações da Sociedade Norteamericana de Esclerose Múltipla (*US Multiple Sclerosis Society*). Há, todavia, grande variabilidade no uso de RM para monitorar a resposta terapêutica, em parte pela falta de padrões uniformes e validados de imagem. Idealmente se obtém imagens de referência (*baseline*) no início de um tratamento ou quando é feita mudança de terapia. A determinação de resposta terapêutica sub-ótima ou de falha terapêutica depende primariamente de julgamento clínico, a imagem por RM desempenhando um papel confirmatório potencial. Deve ser mantido em mente que todos os tratamentos imunomoduladores atualmente em uso demonstraram redução na acumulação de lesões, monitoradas pela RM; já que a frequência de surtos tende a diminuir com o passar do tempo, mesmo sem terapia, um súbito aumento da frequência de surtos ou da quantidade de lesões na RM obrigam a uma reavaliação do tratamento (COHEN *et al.*, 2004).

Há tendência a consensos brasileiros (TYLBERRY *et al.*, 2000), latino-americano (GARCEA *et al.*, 2009) e dos países do hemisfério norte (FROHMAN *et al.*, 2006; PITTOCK *et al.*, 2006) sobre a indicação de tratamento com imunomoduladores (IMs) para a maioria dos pacientes – mas não para todos - com Esclerose Múltipla ou com uma síndrome de desmielinização clinicamente isolada (CIS ou Síndrome Clínica Isolada) já a partir da ocasião do diagnóstico. A Academia Brasileira de Neurologia tem posicionamento manifesto a esse respeito, em princípio favorável ao tratamento com IMs de todas as formas de Esclerose Múltipla recorrentes-remitentes (ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA, 2005).

2.9.2 Considerações farmacoeconômicas

Esclerose Múltipla, como uma doença crônica que acomete pessoas jovens, em idade produtiva e reprodutiva, determina grandes custos financeiros para os indivíduos, os sistemas de saúde e a sociedade como um todo. Embora uma doença de média a baixa prevalência no Brasil (< 15: 100.000), uma análise (ainda inexistente) de custo / eficiência da doença e seu tratamento seria pertinente. Os dados disponíveis têm origem na Europa e

E.U.A. Estima-se o custo total da Esclerose Múltipla na União Européia em 9 bilhões de Euros por ano (ANDLIN-SOBOCKI *et al.*, 2005). O custo anual de uma pessoa com EM foi estimado entre 6.511 e 77.938 (este valor em 2008) dólares americanos (SHARAC; MCCRONE; SABES-FIGUERA, 2010). A análise de custo / eficiência das drogas imunomoduladoras é inquietante, com altos custos bem acima dos pequenos benefícios. Um estudo realizado no Reino Unido não encontrou argumentos para apoiar o uso da Interferona beta-1b em pacientes com EM-RR, do ponto de vista de custo – utilidade (NUIJTEN; HUTTON, 2002). O acetato de glatiramer parece ser um pouco mais custo-eficiente. Natalizumab, com maior eficácia (a despeito de sério perfil de efeitos adversos), pode vir a representar alguma melhoria nessa relação.

A respeito do Estado do Ceará, a estimativa mínima de preços (de mercado) dos imunomoduladores fornecidos gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde), Programa de Medicamentos Especiais, é listada a seguir: (K@iros, 2011).

Preços em R\$ para ICMS de 17 % e suprimento para um mês de uso:

- Interferona beta-1a , 44 mcg, uso subcutâneo 3 vezes / semana: 10.976,59
- Interferona beta-1a , 60 mcg, uso intramuscular uma vez /semana: 5.782,72
- Interferona beta-1b, 8 mcg, uso subcutâneo em dias alternados: 6.097,85.
- Acetato de glatiramer , 20 mg, uso subcutâneo diariamente: 3.741,17.

Considerando que a maioria dos pacientes com EM faz uso desses medicamentos, os preços acima listados representam o custo mínimo inicial, por mês, de cada paciente, no Brasil; restariam ser computados, dentre outros custos, a perda de produção laboral pela incapacidade e o ônus sobre os cuidadores.

2.9.3 Terapia Modificadora da Doença – Revisão

Essa expressão, *Disease Modifying Therapy*, tem sido usada para enfatizar a natureza não curativa dos tratamentos aprovados. As principais substâncias desse grupo são as interferonas – β e o acetato de glatiramer.

a) Mecanismos de ação das interferonas- β na Esclerose Múltipla:

- A **interferona- β (IFN- β)** humana é um polipeptídeo que consiste de 166 aminoácidos formando cinco α -hélices. É produzida naturalmente (e predominantemente) por fibroblastos humanos; sabe-se que há outras fontes naturais de IFN- β tais como as células

dendríticas e células gliais da retina. Mediante estimulação, virtualmente todas as células dos mamíferos podem produzir IFN - β . A IFN- β é altamente espécie-específica, isto é, só funciona no organismo humano (NEUHAUS *et al.*, 2007).

- A **IFN- β 1a** é produzida em células de ovário do hamster chinês e é farmacologicamente idêntica à forma natural, ou seja, é glicosilada por oligo-sacarídeos na posição Asn 80.

- A **IFN- β 1b** é produzida por *E. coli* e apresenta ligeiras diferenças em comparação com a forma natural: não é glicosilada, não apresenta Met1(tem, portanto, 165 aminoácidos), e Cys 17 é substituído por Ser 17.

Nas duas formas de IFN- β uma ponte de dissulfeto se estende entre Cys 31 e Cys 141. A dose ótima, a via de administração (subcutânea versus intramuscular) e as propriedades farmacodinâmicas das IFN- β são ainda assunto de controvérsia.

- A **IFN- β 1a** é uma glicoproteína liofilizada produzida em células de mamífero usando a sequência natural de genes humanos (ALAM *et al.*, 1997). Há duas preparações licenciadas para tratamento de EM: 30 μ g administrados uma vez por semana por injeção intramuscular (IM); e 22 ou 44 μ g administrados três vezes por semana por via subcutânea (SC). Em um estudo comparativo das três vias de administração de 60 μ g de IFN- β 1a em indivíduos saudáveis, a via intramuscular foi aquela que induziu a maior área sob a curva (*area under curve* = AUC) para atividade sérica de IFN quando comparada com as vias subcutânea e endovenosa (ALAM *et al.*, 1997). Essa desvantagem putativa da via subcutânea é contornada por dose semanal mais alta. No entanto, os resultados de estudos de comparação direta de doses são contraditórios: no ensaio *pivot* da IFN- β 1a administrada por via SC, foi demonstrado que o grupo com dose de 44 μ g três vezes por semana exibia mais efeitos benéficos em comparação com o grupo com dose de 22 μ g três vezes por semana (PRISMS, 1998). Um efeito dose-dependente semelhante foi observado em um estudo comparando 44 μ g *versus* 22 μ g, por via SC, uma vez por semana (doses não licenciadas para tratar EM) (FREEDMAN *et al.*, 2005). Por outro lado, um estudo comparando 30 μ g *versus* 60 μ g uma vez por semana, IM, não mostrou diferenças (CLANET *et al.*, 2002). Considerando todas essas evidências conflitantes, conclui-se pela indefinição quanto à melhor dose, via e frequência de administração da interferona- β 1a no tratamento da EM.

- A **IFN- β 1b** é uma proteína liofilizada produzida por tecnologia de DNA recombinante usando *E. coli* e tem peso molecular de 18.5 kDa; é combinada com manitol e albumina humana de modo a obter um pH neutro de 7.2. A dose aprovada é de 250 μ g por via SC, em dias alternados (BURKS, 2005).

b) Mecanismos de ação das interferonas

- A **IFN- β** tem propriedades imunomodulatórias, efeitos antivirais e antiproliferativos, e promove diferenciação celular (YONG, 2002; ZHANG *et al.*, 2002). Exerce efeitos imunológicos de modo antígeno-independente por alguns mecanismos conhecidos:

- reduz a secreção de metaloproteinases da matriz que medeiam a migração de células T através de barreiras biológicas (STÜVE *et al.*, 1996; LEPPERT *et al.*, 1996);

- possível infra-regulação de moléculas MHC-classe II em várias células apresentadoras de antígenos (BARNA *et al.*, 1989; HALL *et al.*, 1997).

Os principais efeitos da IFN- β são mediados por um receptor de interferona transmembrana que medeia a supra- ou infrarregulação de genes-alvo (KARPUSAS *et al.*, 1998; HOHFELD, 1999). As interferonas β e α usam o mesmo receptor: são as chamadas “interferonas tipo I”; em contraste, a “interferona tipo II” (interferona- γ) utiliza outro receptor, embora estimule algumas das mesmas moléculas de sinalização intracelular.

O receptor das interferonas β e α consiste de duas cadeias, IFN- α R1 e IFN- α R2, e várias subvariantes. O acoplamento por ligantes do IFN- β ao domínio extracelular do receptor induz uma cascata intracelular de transdução de sinais por meio de:

a) recrutamento e ativação, pelo IFN- α R1, da tirosina-quinase citoplásmica (Tyk)-2, e da Janus-quinase (Jak)-1 pelo IFN- α R2;

b) subsequente fosforilação e recrutamento dos “*signal transducers and activators of transcription*” (transdutores de sinal e ativadores da transcrição) (Stat)-1 e (Stat)-2, formando um heterodímero Stat-1/Stat-2;

c) migração do heterodímero Stat-1/Stat-2 para o núcleo; **d)** associação com a proteína p48, formando o “*IFN-stimulated gene factor-3*” (fator-3 de gene estimulado pela interferona);

d) acoplamento aos elementos promotores e início da transcrição dos genes-alvo .

A IFN- β exerce um amplo repertório de efeitos imunes, muitos ainda em investigação (LIU *et al.*, 2001). Merecem destaque:

a) supressão da proliferação de células T (REP *et al.*, 1996; PETTE *et al.*, 1997);

b) diminui a supra-regulação de moléculas MHC classe II induzida pelo IFN- γ (JOSEPH *et al.*, 1988; LU *et al.*, 1995);

c) reduz o potencial migratório das células T pelo concerto de três mecanismos (TROJANO *et al.*, 1999; CALABRESI *et al.*, 1997):

- infrarregulação das metaloproteinases da matriz;
- diminui as moléculas de adesão expressas na superfície;
- aumenta a liberação de moléculas de adesão solúveis;

d) induz a produção de citocinas Th2 e reduz a síntese de citocinas Th1 (RUDICK *et al.*, 1996; REPM *et al.*, 1999);

e) inibe a ativação de monócitos (VAN WEYENBERGH *et al.*, 1998);

f) inibe a apresentação de antígenos (induzida por interferon γ) por células mononucleares do sangue periférico, mediante seu efeito sobre a expressão de antígenos classe II (JIANG *et al.*, 1995);

g) inibe a produção de óxido nítrico induzida pela IL-1 e IFN- α (HUA *et al.*, 1998); e protege os neurônios de danos mediados pelo óxido nítrico aos complexos mitocondriais II/III e IV (STEWART *et al.*, 1998).

Tomadas em conjunto, essas evidências sugerem que a IFN- β tolhe a chegada de células T e limita a apresentação de antígenos dentro do sistema nervoso central, desarmando a amplificação de respostas imunes locais que envolvem a microglia e células T antígeno-específicas infiltradas.

O quadro 23 resume os mecanismos de ação das interferonas-beta.

QUADRO 23 - Mecanismos de ação das interferonas-beta

Inibem processos de co-estimulação e/ou ativação de células T:

- Inibem expressão (mediada pelo IFN- γ) de moléculas do MHC classe II e de outras moléculas necessárias para ativação de células T
- Modulam moléculas co-estimulatórias em células dendríticas
- Reduzem a frequência de precursores de células T reativas à mielina
- Redução, induzida pelo tratamento, de moléculas co-estimulatórias
- Redução, induzida pelo tratamento, no número de células dendríticas apresentadoras de antígenos.

Modulam citocinas antiinflamatórias e pró-inflamatórias:

- Aumentam a produção/expressão de IL-10 e IL-4 nos níveis da proteína e do mRNA
- Diminuem a produção de IL-12
- Diminuem a produção de TNF- α e IFN- γ
- Suprimem células Th1 e “supra-regulam” a produção de IL-10

Reduzem a migração aberrante de células T:

- Aumentam a liberação de VCAM-1 do endotélio, em forma solúvel
- Reduzem a migração de células T
- Reduzem a expressão do gene da integrina
- Inibem a expressão do mRNA para a MIP-1 α , RANTES e CCR5
- Reduzem a migração de células T em direção às quimiocinas RANTES e MIP-1
- Reduzem a secreção de MMP estimulada pela IL-2
- Redução, induzida pelo tratamento, dos níveis de MMP-9, na EM-PP
- Aumento, induzido pelo tratamento, de níveis de TIMP-1, na EM-RR
- Reduzem a secreção de TNF- α e IL-1

MHC = *major histocompatibility complex* (complexo maior de histocompatibilidade); IL = interleucina; mRNA = RNA mensageiro; TNF= *tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral); VCAM = *vascular cell adhesion molecules* (moléculas de adesão de células vasculares); MIP = *macrophage inflammatory proteins* (proteínas inflamatórias dos macrófagos); RANTES = *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* (regulada por ativação ,expressa e secretada em células T normais); CCR = *chemokine receptor* (receptor de quimiocina); MMP = *matrix metalloproteinases* (metaloproteinases da matriz) ; TIMP-1 = *natural tissue inhibitors of MMPs* (inibidores tissulares naturais da MMP)

Fonte: ZHANG *et al.*, 2002.

Em resumo, a IFN- β provavelmente exerce seus efeitos através de vários mecanismos. Estes incluem ações que: reduzem a ativação de células T e monócitos; reduzem a proliferação de linfócitos; reduzem o viés de citocinas pro-inflamatórias que se acredita mediar algumas etapas da lesão tissular; reduzem a “suprarregulação” (*upregulation*) da expressão de antígenos classe II pela IFN- γ ; diminuem a apresentação de antígenos; e reduzem a migração de células T através da barreira hematoencefálica.

Na verdade só a metade dos pacientes responde bem às interferonas-beta. Dentre os pacientes que não respondem tem sido relatado significativo aumento de interleucina-17 em comparação com os que respondem. Um potencial marcador biológico de resposta à terapia com interferon é a presença da proteína A de resistência ao mixovirus (MxA), uma proteína antiviral exclusivamente induzida por interferonas tipo 1 (MALUCCHI *et al.*, 2008); a quantificação da expressão da MxA poderia ser um marcador sensível da atividade das interferonas .

c) Desenvolvimento e introdução das interferonas no tratamento da Esclerose Múltipla

- Interferona β 1b (IFN β -1b):

A IFN β -1b foi inicialmente estudada em ensaio clínico piloto (JOHNSON *et al.*, 1990) com 24 pacientes com EM-RR, com o objetivo de testar diferentes doses e de determinar os desfechos primários que seriam usados nos ensaios clínicos definitivos: a taxa anualizada de surtos foi menor nos pacientes tratados.

O estudo clínico fase III da IFN β -1b (randomizado, duplo-cego e controlado com placebo) foi realizado em vários centros nos EUA e Canadá, sendo os resultados clínicos publicados em 1993 (IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1993); foram envolvidos inicialmente 372 pacientes com EM-RR que apresentaram 2 surtos nos 2 anos anteriores e com escores EDSS <5.5 , persistindo o uso de corticóides, quando necessário (nos surtos), nos dois grupos. Em pacientes que receberam a dose de 8 MIU de IFN β -1b, em dias alternados, os dois desfechos primários (frequência de surtos e número de pacientes sem surtos) atingiram valores estatisticamente significantes. Outros desfechos secundários foram também atingidos com significância estatística nesse grupo de pacientes: redução na frequência de surtos dentre aqueles que continuaram a apresentar surtos, aumento do tempo até o primeiro e segundo surto, e redução na proporção de surtos moderados a intensos. A segunda publicação desse estudo, com tons mais sóbrios de entusiasmo, continuou a mostrar, no grupo tratado, redução da frequência de surtos, principalmente no primeiro ano de tratamento, afora redução da quantidade de lesões na RM (IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP; UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA, 1995). Estudos subsequentes, envolvendo outros grupos de pacientes, mostrou significativa redução na quantidade de lesões captantes de gadolínio (lesões ativas) após introdução da IFN β -1b (STONE *et al.*, 1995, 1997).

Mais de 10 anos após a publicação do primeiro ensaio clínico controlado com IFN β -1b (IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1993), foi publicado estudo randomizado de 205 pacientes japoneses com EM-RR tratados com IFN β -1b em dose alta (250 μ g = 8 MIU) ou baixa (50 μ g = 1,6 MIU), no qual foi mostrado que a dose mais alta de IFN β -1b, tal como no estudo norte-americano, reduzia a frequência de surtos e outras medidas de atividade da doença (SAIDA *et al.*, 2005); esse estudo mostra, portanto, mesmo perfil de resposta favorável ao IFN β -1b em populações com perfis genéticos distintos.

O significado e a utilidade prática real, para a maioria dos pacientes com EM, desses efeitos modestos da IFN β -1b na redução da frequência de surtos, tem sido ponto de debate. Os surtos (recorrências) de EM são perturbadores, mas geralmente auto-limitados, embora possam acrescentar incapacidade se a recuperação for pequena. A IFN β -1b pode reduzir a intensidade do surto, mas a magnitude dessa proteção putativa não está clara. Na verdade, só a metade dos pacientes responde bem às interferonas. Acrescente-se que, em muitos estudos sobre a história natural da EM, a frequência de surtos não parecer ser um fator preditivo de incapacidade; também, a ocorrência de surtos não parece influenciar avanço da progressão pós ser atingido EDSS de 3.0 (CONFAVREUX *et al.*, 2000; PITTOCK *et al.*, 2004a; 2004b).

Por outro lado, na grande série canadense de história natural da EM, o número de surtos nos primeiros dois anos e o tempo decorrido entre o surto inaugural e o segundo surto (primeira recorrência) correlacionaram-se, individualmente, com a incapacidade futura (WEINSHENKER *et al.*, 1991a).

Esses dados sugerem que a redução de surtos em pacientes com EM poderia trazer, como dividendo, uma alteração favorável da história natural da doença; tal ponto de vista, sem dúvida é interessante para a indústria farmacêutica. Continuamos, todavia, sem saber, até o presente, se os pacientes com redução da frequência de surtos atribuível a um medicamento partilham o mesmo bom prognóstico desfrutado por aqueles pacientes não tratados cujas vidas transcorrem relativamente sem surtos, como parte de sua mera história natural.

- Interferona β 1a (IFN β -1a) de uso intramuscular:

Os resultados de um estudo com IFN β -1a, tendo grau de incapacidade como desfecho primário, foram inicialmente apresentados em 1994 na reunião conjunta da *American Neurological Association* e *Association of British Neurologists* (ANON, 1994) e publicados formalmente em 1996 (JACOBS *et al.*, 1996). Trezentos e um pacientes com EM-

RR foram randomizados para um estudo multicêntrico fase III, duplo-cego e controlado por placebo, de interferona beta 1-a, 6 milhões de unidades (30 µg) por via IM, 1 vez por semana; o desfecho primário foi o tempo para atingir progressão permanente da incapacidade em pelo menos 1.0 ponto na escala EDSS. Foi documentado benefício estatisticamente significativo do tratamento nos desfechos seguinte: redução da progressão da incapacidade física permanente; redução da frequência de surtos (esta variável só detectada no 2º ano do estudo, em contraste com o estudo com o IFN β-1b) redução de atividade da EM medida pelo número de lesões captantes de gadolínio na imagem por RM.

- Interferona β1a (IFN β-1a) de uso subcutâneo:

O estudo inicial dos efeitos dessa IFN β-1a de uso subcutâneo (3 vezes por semana) foi avaliado em 68 pacientes com EM-RR usando o número de lesões captantes de gadolínio como desfecho: foi documentada redução significativa do número de lesões após 6 meses de tratamento.

O estudo *pivot* dessa IFN β-1a (PRISMS, 1998) consistiu na avaliação de 560 pacientes com EM-RR, randomizados para usar IFN β-1a (22 ou 44 µg), por via SC, 3 vezes por semana), ou placebo, durante 2 anos. O desfecho primário foi o número de surtos durante o período de estudo: foi constatada significativa redução na taxa de surtos em comparação com placebo, mormente nos usuários da maior dose (44 µg), que apresentaram redução de 33 %. Ambas as doses lograram reduzir a gravidade dos surtos que vieram a ocorrer. Houve também importante redução (de pelo menos 70 %) no número de lesões ativas (captantes de gadolínio) nos pacientes tratados.

Ao término do estudo PRISMS um estudo de extensão foi iniciado. Os pacientes originalmente recebendo placebo foram randomizados para dose baixa ou alta da IFN β-1a; aqueles que já vinham usando interferona continuaram com seus esquemas originais (PRISMS, 2001); o desfecho primário utilizado foi a contagem de surtos durante os 4 anos totais do estudo. Esse foi, portanto, um estudo não-cego, o que limita as conclusões dele inferidas – principalmente se levarmos em conta a natureza subjetiva e observador-dependente do desfecho primário utilizado. Esse estudo de extensão mostrou que a IFN β-1a confere alguma proteção (em termos de redução da frequência de surtos) aos pacientes originalmente tratados com placebo; foi também demonstrado um benefício marginal (p=0,07) em favor da dose mais alta de IFN β-1a, inclusive com possível prolongamento do tempo para atingir progressão confirmada. Uma análise dos resultados de imagem por RM também demonstrou efeito favorável, mormente no grupo de dose alta (44 µg), com redução

da “carga de lesões” (*lesion load*) (quantidade de lesões em T2 e captantes de gadolínio) (LI; PATTY, 1999). Também nesse estudo, foi pela primeira vez reconhecido que a presença de anticorpos neutralizantes (contra a IFN β -1a) diminuía a eficácia do tratamento.

Os benefícios da redução da frequência de surtos pelo uso da IFN β -1a subcutânea em crianças e adolescentes (idade < 16 anos) foram demonstrados em estudo não controlado de 51 pacientes (POHL *et al.*, 2005).

d) Desenvolvimento do Copolímero-1 ou acetato de glatiramer:

Um peptídeo sintético composto de L-ácido glutâmico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina foi concebido especificamente para mimetizar a estrutura da proteína básica da mielina; essa idéia segue o conceito de que as lesões imunológicas em EM são mediadas por células T antígeno-específicas. O Copolímero 1 (ou Cop-1, mais tarde chamado de acetato de glatiramer) demonstrou não ser encefalitogênico nem tóxico, além de ser capaz de suprimir encefalomielite autoimune experimental (talvez mediante indução de células supressoras antígeno-específicas). O primeiro uso em pacientes ocorreu em Israel (3 pacientes com Encefalomielite Aguda Disseminada e 4 pacientes com EM em estágio avançado) (ABRAMSKY; TEITELBAUM; ARNON, 1977). O tratamento foi bem tolerado e pareceu ter algum efeito. O ensaio terapêutico piloto de 16 pacientes com EM foi relatado por Bornstein *et al.* (1982). Em seguida, o mesmo grupo publicou um estudo cego e controlado com placebo de pacientes com EM-RR que haviam sofrido dois ou mais surtos nos 2 anos anteriores e com escores EDSS < 6 na entrada (BORNSTEIN *et al.*, 1987). Os pacientes randomizados para tratamento receberam Cop-1 por até 2 anos. Tomando ausência de surtos durante o estudo como desfecho primário, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados permaneceu sem surtos do que os tratados com placebo. Embora o grupo placebo tenha mostrado, durante o estudo, uma redução na frequência de surtos como parte da história natural (ou regressão à média), a diferença entre os grupos mostrou efeito favorável do Cop-1. Em geral, 14 de 25 pacientes tratados ficaram livres de surtos, em comparação com 6 de 23 no grupo placebo ($p < 0,001$). Foi também observado pequeno (não significativo) retardo no tempo para progressão nos pacientes tratados; esse efeito foi melhor evidenciado quando se observou aumento do tempo para progressão de 1 ponto na escala EDSS nos pacientes tratados. Um estudo subsequente de 106 pacientes com EM-SP mostrou ausência de efeito do Cop-1 (BORNSTEIN *et al.*, 1991).

O estudo clínico fase três do Cop-1 foi iniciado após 1991, envolvendo pacientes com EM-RR e usando frequência de surtos como desfecho primário. Foram randomizados

251 pacientes, dos quais 125 para Cop-1 (20 mg/dia, por via SC, por 2 anos) e 126 para placebo (JOHNSON *et al.*, 1995). Foi constatada 29% de redução da frequência de surtos no pacientes tratados ($p < 0,007$), além de efeito favorável no tempo até o próximo surto e modesto efeito na redução da incapacidade. Logo em seguida aprovado para uso em EM-RR pelas agências norte-americana e européia, o Cop-1 foi chamado de acetato de glatiramer.

O estudo europeu-canadense (COMI *et al.*, 2001b) avaliou efeitos do acetato de glatiramer em características de atividade da doença na imagem por RM, em pacientes com EM-RR (239 pacientes de 29 centros, em 7 países); foi demonstrada redução do número total de lesões captantes de gadolínio nos pacientes tratados, um efeito só aparente a partir do 6º mês de tratamento. O tratamento também reduziu o número de surtos, mas só após o 6º mês. Outro estudo prospectivo de pequena coorte de 20 pacientes com EM-RR, com acompanhamento frequente e detalhado por RM, Rovaris *et al.* (2002), demonstrou que, após 4 meses de tratamento, havia redução de novas lesões em T2 e de lesões (novas e número total) captantes de gadolínio. Um estudo de grande porte visando testar a eficácia do acetato de glatiramer oral foi encerrado após 14 meses, quando uma análise inicial sugeriu baixa probabilidade de um resultado positivo (NOSEWORTHY *et al.*, 2006).

e) Comparações entre acetato de glatiramer e interferonas:

Quando testados juntos, *in vitro*, IFN- β 1a e AG funcionam antagonizando seus respectivos modos de ação (ZANG *et al.*, 2003); especificamente, a IFN- β 1a bloqueou a proliferação de células T induzidas pelo AG, e o padrão de produção de citocinas de cada droga se perdeu. O AG induziu tanto citocinas Th1 (TNF- α e IFN- γ) como Th2 (IL-4 e IL-10). Ao contrário, a IFN- β 1a inibiu a produção de citocinas Th1.

A taxa (frequência) de surtos em 85 pacientes com EM-RR que haviam mudado de IFN- β 1a (de uso IM) para acetato de glatiramer (20 mg SC por dia) por razões de perda de eficácia ou intolerância a efeitos colaterais foi avaliada após 2 anos (KHAN *et al.*, 2001a): o acetato de glatiramer reduziu a frequência de surtos em pacientes que antes não respondiam à IFN- β 1a. Embora esse resultado sugira que o acetato de glatiramer pode resgatar pacientes que falharam no tratamento com IFN- β , ainda não há estudo definitivo comparando as eficácias relativas dos imunomoduladores.

Dois revisões importantes comparam os mecanismos de ação do acetato de glatiramer e das interferonas-beta (ZHANG *et al.*, 2002; YONG, 2002). Um estudo prospectivo aberto, não randomizado e não cego, dos desfechos clínicos de 156 pacientes com EM-RR, após 18 meses de tratamento, iniciou essa comparação (KHAN *et al.*, 2001b); foram

comparados “nenhum tratamento” (n = 33 ; por livre escolha dos pacientes), com doses-padrão de IFN- β 1a intramuscular (Avonex $\text{\textcircled{R}}$; n=40), IFN- β 1b subcutânea (Betaseron $\text{\textcircled{R}}$; n=41) ou acetato de glatiramer subcutâneo (Copaxone $\text{\textcircled{R}}$; n=42). A taxa anual de surtos, em comparação com o grupo “nenhum tratamento”, foi significativamente reduzida somente pelo acetato de glatiramer e pela IFN- β 1b subcutâneo, mas não pela IFN- β 1a intramuscular. Também o percentual de pacientes que lograram ficar livres de surtos foi significativo apenas para o acetato de glatiramer e IFN- β 1b subcutânea, mas não pela IFN- β 1a intramuscular. A mudança média no EDSS também foi favorável apenas para o acetato de glatiramer e IFN- β 1b subcutânea, mas não para a IFN- β 1a intramuscular. O desenho desse estudo muito lhe reduz o impacto, embora forneça alguma evidência de que, na prática, acetato de glatiramer pode ter eficácia semelhante à da IFN- β 1b, e ambos seriam superiores à IFN- β 1-a.

f) Mecanismos de ação do acetato de glatiramer na Esclerose Múltipla:

O acetato de glatiramer (AG) é um sal acetato de uma mistura padronizada e randomizada de polipeptídios sintéticos consistindo de ácido L-glutâmico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina, com uma razão de resíduo molar definida de 0,14 : 0,34 : 0,43 : 0,09 , e um comprimento médio de 45 a 100 aminoácidos. A dose aprovada é 20 mg aplicada por via subcutânea (SC) diariamente. Após administração subcutânea o AG é rapidamente degradado para aminoácidos livres e pequenos oligopeptídeos, somente 10 % permanecendo no local de injeção após 1 hora. Não há concentração plasmática sistêmica, nem excreção urinária ou fecal detectáveis. Devido a sua alta polaridade e natureza hidrofílica, a penetração do AG através da barreira hematoencefálica está impedida. Assim, o AG muito provavelmente não penetra no sistema nervoso central e provavelmente inicia seus principais efeitos imunológicos na periferia (LOBEL *et al.*, 1996).

Há cerca de 50 anos, investigadores de neuroquímica do *Weizman Institute of Science*, Rehovot, Israel, especulavam se a Encefalomielite Alérgica Experimental (EAE) não seria devida a imunogenicidade alterada dos lipídios da mielina; esse estado alterado seria de algum modo induzido por interações entre os lipídios e a proteína básica da mielina (PBM); a PBM é o componente protéico da mielina, dotado de forte carga positiva (WOLINSKY, 1995). Nos primórdios da química da síntese de peptídeos aqueles pesquisadores sintetizaram vários copolímeros de aminoácidos com propriedades biofísicas simulando as da PBM. Quando desafiados com copolímero-1 (uma mistura básica de polímeros aleatórios de alanina, glutamina, lisina e tirosina; peso molecular 23.000) os animais não desenvolviam o quadro

clínico antecipado nem as evidências histopatológicas de inflamação; o efeito do copolímero-1 parecia ser específico, já que nem um copolímero ácido de aminoácidos, nem proteínas básicas não relacionadas exerciam qualquer efeito protetor (TEITELBAUM *et al.*, 1971). Alguns animais tratados foram novamente desafiados com emulsões de medula espinhal heteróloga – um potente mecanismo de indução de EAE; mais uma vez, o pré-tratamento com copolímero-1 preveniu indução da doença. Experimentos subsequentes mostraram não ser esse um efeito espécie-específico, podendo ser observado tanto em roedores como em primatas subumanos (ARNON *et al.*, 1989). Deve ser lembrado que, naquela época, o papel central do complexo trimolecular na indução da resposta imune era desconhecido. (O complexo trimolecular consiste em: fenda de acoplamento do heterodímero classe II da célula apresentadora de antígeno; o antígeno relevante; e as regiões hipervariáveis do receptor da célula T). A possibilidade de bloqueio da formação do complexo por peptídeos específicos, para impedir doença autoimune, era, portanto completamente inconcebível na época. A vertiginosa evolução subsequente do conhecimento da imunobiologia molecular do reconhecimento de antígenos, associada a investigações *in vitro* e *in vivo*, levou aos atuais conceitos dos mecanismos de ação do copolímero-1 (cop-1) na modulação da EAE. O copolímero-1 parece ter uma adequada e suficiente aproximação de aspectos da estrutura antigênica da PBM de modo a ter reação cruzada tanto com anticorpos monoclonais como com células T (ativados contra a PBM); ou, reciprocamente, anticorpos e células T gerados contra o cop-1, mas reativos com a PBM; o cop-1 pode também induzir, *in vivo*, células supressoras “PBM-específicas” (TEITELBAUM *et al.*, 1991, 1992).

Estudos mais recentes sugerem que o copolímero-1 pode se acoplar diretamente ao complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC-classe II) de modo a inibir competitivamente, ou até deslocar, na ou da célula apresentadora de antígeno, peptídeos da PBM e outros antígenos não relacionados (RACKE *et al.*, 1992). Parece claro, atualmente, que os efeitos do copolímero-1 são exercidos por mecanismos distintos daquele das interferonas tipo I. Estudos *in vitro* sugerem efeitos aditivos do copolímero-1 associado a interferona tipo I (MILO; PANITCH, 1994).

g) Farmacocinética do acetato de glatiramer:

O acetato de glatiramer (AG) age no sinal 1 (um) da ativação das células T, ligando-se promiscuamente a moléculas MHC-classe II, independente do haplotipo (FRIDKIS-HARELI; STROMINGER, 1998), e provavelmente entrando em reação cruzada com vários antígenos do SNC. O AG também exerce função de ligante peptídeo alterado

(*altered peptide ligand = APL*) induzindo células T regulatórias, antiinflamatórias e reativas ao AG (células T AG-específicas), capazes de “supressão pela presença” (*bystander suppression*), uma vez reativadas dentro do SNC (NEUHAUS *et al.*, 2001). Quando no sistema nervoso central, essas células T AG-específicas expressam, *in situ*, as citocinas Th2 e 3 (*T helper*) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF = *brain derived neurotrophic factor*) (AHARONI *et al.*, 2003).

Em contraste com os múltiplos efeitos imunológicos da IFN- β , que são antígeno-não-específicos, o potencial imunomodulatório do AG é baseado em células imunes específicas para a proteína básica da mielina (PBM) e, provavelmente, outros antígenos da mielina .

Os quatro principais mecanismos de ação identificados do AG são:

- 1) Competição do AG com a PBM por ligação com moléculas do MHC;
- 2) Competição do complexo GA/MHC com o complexo PBM/MHC pela ligação com o receptor da célula T;
- 3) Ativação e indução de tolerância de células T - PBM-específicas por meio de um ligante peptídeo alterado;
- 4) Indução de células Th2-símiles, regulatórias e reativas ao AG, que medeiam supressão local por efeito de presença (*local bystander suppression*).

Os dois primeiros mecanismos são observados *in vitro*; os dois últimos, mais provavelmente ocorrem também *in vivo* e poderiam contribuir para os efeitos antiinflamatórios do AG.

Merecem menção algumas evidências de **efeitos neuroprotetores do AG**:

a) O uso de AG reduz significativamente o número de *black holes* em T1 na imagem por RM em séries de pacientes com EM (FILIPPI *et al.*, 2001).

b) A espectroscopia por RM revelou uma razão N-acetil-aspartato / creatina (indicativa de preservação de neurônios) mais alta em pacientes tratados com AG do que nos não tratados (KHAN *et al.*, 2005).

c) Os pacientes tratados com AG apresentam menos atrofia cerebral do que os tratados com placebo (ROVARIS *et al.*, 2005).

d) Os linfócitos T humanos ativados e reativos a AG secretam fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF = *brain derived neurotrophic factor*), o qual exerce propriedades neuroprotetoras (ZIEMSEN *et al.*, 2002). Células T com outras especificidades também secretam BDNF, porém em baixas concentrações.

Um sumário dos mecanismos de ação presumidos do acetato de glatiramer é apresentado na Quadro 24.

QUADRO 24 - Mecanismos de ação do acetato de glatiramer (AG)

-Modula a ativação e/ou proliferação de células T :

- Compete por sítios de ligação de antígenos do MHC classe II
- Pode modificar processos de co-estimulação de células dendríticas
- Ação fraca/parcial de agonista de receptor de célula T
- Reduz proliferação de células T reativas à MBP
- Ativa células Th1 e Th2

-Aumenta a razão de citocinas anti-inflamatórias (Th2) em relação às pró-inflamatórias (Th1) :

- Aumenta a produção de IL-10, IL6 e IL-4
- Diminui a produção de IL-12
- Aumenta e depois reduz a secreção de IFN- γ (com repetição do estímulo antigênico).
- Supra-regula resposta de células T CD8+
- Induz células Th2/3-regulatórias que penetram o sistema nervoso central e aí expressam suas citocinas antiinflamatórias e fatores neurotróficos (*in situ*, em modelos animais de EM)

-Induz a produção de TNF- α e IFN- γ

-Aumenta a produção de *BDNF* (*brain-derive nervegrowth factor*) (= fator de crescimento neural derivado do cérebro)

-Reduz o funcionamento dos monócitos e de células apresentadoras de antígeno

MHC = *major histocompatibility complex* (complexo maior de histocompatibilidade); IL = interleucina TNF = *tumor necrosisfactor* (fator de necrose tumoral); MBP = *myelin basic protein* (proteína básica da mielina); PLP = *proteolipidprotein* (proteína proteolípídica); MOG = *myelinoligodendrocyteglycoprotein* (glicoproteína da mielina do oligodendrócito); Th = *T-helpercell* (célula T auxiliar)

Fonte: ZHANG *et al.*, 2002

h) Natalizumabe (anti-VLA4)

Faz parte da estratégia de imunoterapia com alvos específicos. Natalizumabe (NTZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a molécula de adesão α_4 integrina ligando-se a ela na superfície dos leucócitos, reduzindo, assim, a migração celular através da barreira hematoencefálica (BHE) e, por esse mecanismo, reduzindo a inflamação.

Estudo seriado de imagem por ressonância magnética (IRM) com gadolínio-DTPA, mostrou que a ruptura da BHE sempre ocorre nas novas lesões (ativas e inflamatórias) de EM, antes até de manifestações clínicas e de outras manifestações por IRM (KERMODE *et al.*, 1990); logo, o potencial terapêutico do NTZ na fase inflamatória da EM, reduzindo essa ruptura inflamatória da BHE passou a ser explorado.

Dados derivados de estudos com o modelo experimental de EM (Encefalomielite Autoimune Experimental = EAE) já indicavam que a inibição de moléculas de adesão poderia ter efeitos terapêuticos sobre doença inflamatória cerebral (ENGELHARDT *et al.*, 1998; VAN DER LAAN *et al.*, 2002). Um estudo piloto, placebo-controlado, de NTZ em 72 pacientes com EM mostrou significativa redução da atividade na IRM (TUBRIDY *et al.*, 1999; SCHWID; NOSEWORTHY, 1999).

Seguiu-se o estudo fase dois, duplo-cego e placebo-controlado (MILLER *et al.*, 2003), no qual 213 pacientes com EM-RR foram randomizados para comparar 2 doses (3 e 6 mg/kg) de natalizumabe (NTZ) por via EV, uma vez por mês, durante 6 meses; o desfecho primário foi o número de novas lesões cerebrais na IRM com gadolínio, realizada mensalmente durante os 6 meses de tratamento. Foram adotados como desfechos clínicos o número de surtos e o nível de bem estar (auto-referido) do paciente. Foram documentadas, nos pacientes tratados com ambas as doses, menos lesões inflamatórias no cérebro e redução do número de surtos; tais efeitos, todavia, não se prolongaram além dos 6 meses de tratamento. Em estudo de acompanhamento desses pacientes, até 2004, foi observado, que, após um ano, as lesões captantes de gadolínio na IRM que surgiram nos pacientes tratados com NTZ apresentavam menos probabilidade de se transformarem em lesões hipo-intensas em T1 (*black holes* em T1) em comparação com os tratados com placebo (DALTON *et al.*, 2004); esses achados sugerem um efeito benéfico prolongado do NTZ, ainda por comprovar.

Em face desses resultados animadores foram realizados dois grandes estudos fase III. Novecentos e quarenta e dois (942) pacientes com EM-RR, não submetidos a nenhum outro tratamento nos seis meses anteriores, foram randomizados para receber natalizumabe (300 mg) ou placebo, por via EV, a cada 4 semanas, durante 28 meses; foi observada, nos pacientes tratados, notável e significativa redução da taxa anual de surtos (0,25 nos tratados, versus 0,74 no grupo placebo) e no percentual de pacientes permanecendo livres de surtos (76 % nos tratados versus 53 % no grupo placebo) (POLMAN *et al.*, 2006). Outro estudo placebo-controlado (RUDICK *et al.*, 2006), foi desenhado com objetivo de determinar se a administração por longo período de tempo do natalizumabe (300 mg E.V., a cada 4 semanas) acrescentaria algum benefício ao uso de interferona beta-1a (IFN- β 1a), em 1171 pacientes que

já haviam sofrido pelo menos um surto enquanto usavam o IFN- β 1a; foram obtidos resultados muito favoráveis com a associação de NTZ (os desfechos primários foram a taxa anual de surtos e a probabilidade acumulada de progressão sustentada por 12 semanas).

Em ambos os estudos foi também documentada redução da atividade da doença avaliada por IRM (menor número de lesões - novas ou aumentando de tamanho – na IRM ponderada em T2) nos pacientes tratados com NTZ.

Os resultados ainda preliminares (duração média de 13 meses de tratamento) muito favoráveis desses dois estudos levaram o FDA a licenciar o natalizumabe em novembro de 2004, antes da publicação dos referidos ensaios clínicos (NOSEWORTHY; KIRKPATRICK, 2005). Houve, todavia, no estudo de associação de NTZ com IFN- β 1 a dois casos (um deles fatal) de Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (LEMP) em pacientes que fizeram uso do natalizumabe associado ao IFN- β 1a (RUDICK *et al.*, 2006).

Esses casos motivaram, já em 28 de fevereiro de 2005, a retirada do natalizumabe para uso clínico ou investigativo por seu próprio fabricante / patrocinador (Biogen Idec e Elan Pharmaceuticals). Um terceiro caso de LEMP foi relatado pouco depois (VAN ASSCHE, *et al.*, 2005) em paciente tratado com NTZ para doença de Crohn (nesse caso o paciente recebera tratamento com infliximab, azatioprina e corticóides orais). A patogênese da LEMP relacionada ao natalizumabe continua desconhecida e sob intensa investigação. Após 16 meses de retirada do mercado, o natalizumabe foi reintroduzido nos EUA juntamente com um programa de distribuição sob vigilância do FDA (Programa *TOUCH = Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health*). Até outubro de 2009, mais de 60.000 pacientes haviam sido tratados com monoterapia com natalizumabe, com 24 casos confirmados de LEMP (1 caso em 60.000 pacientes tratados) (TORNATORE; CLIFFORD, 2009). A despeito desse risco aparentemente pequeno, a LEMP representa uma complicação tão grave que justifica intensa vigilância e protocolos rígidos de administração e acompanhamento. A esperança inicial de que LEMP ocorreria somente com uso simultâneo de natalizumab e interferona desapareceu. Até abril, 2011, 75 casos de LEMP foram observados em usuários de natalizumab como monoterapia, após a reintrodução do medicamento no mercado americano, em julho de 2006. Esse número deve ser considerado no contexto do uso total do natalizumab em todo o mundo, já acima de 75.000 pacientes. O risco de LEMP aumenta com a duração da exposição, pelo menos até dois anos de tratamento. Nenhum caso de LEMP ocorreu com uso de natalizumab por menos de 14 meses, e a incidência de LEMP para todos os pacientes que receberam pelo menos 24 infusões é de 1,97 / 1.000 (KAPPOS *et al.*, 2007; TORNATORE; CLIFFORD, 2009).

O natalizumabe (NTZ) (300 mg, por via intravenosa, uma vez por mês) foi recentemente incluído pelo Ministério da Saúde no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla*, objeto da Portaria SAS / MS nº 493, de 23 de setembro de 2010.

Os seguintes critérios de inclusão são exigidos para uso de NTZ :

- Diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados;
- EM-RR ou EM-SP;
- lesões desmielinizantes à RM;
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas;
- falha terapêutica com glatiramer e betainterferona anteriormente;
- pacientes devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- pacientes não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa ;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e
- devem apresentar, ao hemograma, neutrófilos acima de 1.500 mm^3 e linfócitos acima de 1.000 mm^3

Até 28 de fevereiro de 2011, 102 casos de LEMP foram relatados dentre 82.732 pacientes tratados com natalizumabe em todo o mundo, conforme relatório do FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA, 2011) . Foi possível tabular as taxas de incidência *postmarketing* de LEMP segundo o nível de exposição ao produto: a incidência de LEMP por 1.000 pacientes foi de 0,3 nos pacientes que receberam menos de 25 infusões, de 1,5 nos que receberam de 25 a 36 infusões e de 0,9 naqueles que receberam de 37 a 48 infusões. O alerta do FDA considera mais informativas as incidências de LEMP de acordo com a intensidade de exposição ao NTZ do que os números acumulados de casos, pois parece haver aumento de risco de LEMP com uso mais prolongado do NTZ.

A Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (LEMP) é causada por infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC (JCV), um membro do gênero *Polyomavirus*, da família *Papovaviridae* (juntamente com os vírus BK e SV40). Desde 1930 havia, na literatura, relatos esporádicos de doenças desmielinizantes inusitadas que, em retrospecto, parecem ter sido casos de LEMP (TORNATORE; CLIFFORD, 2009). Em 1958, foi descrita em detalhe

uma doença desmielinizante progressiva, associada a neoplasias malignas hematológicas, denominada, então, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), com base nas características clínicas e anatomopatológicas (ÅSTRÖM *et al.*, 1958). Estudos subsequentes de microscopia eletrônica mostraram tratar-se de uma infecção dos oligodendrócitos por um poliomavírus (ZU RHEIN, 1967). Em 1971 o vírus foi isolado e cultivado a partir de tecido cerebral de necropsia de um paciente com diagnóstico clínico de LEMP; o vírus foi denominado JC, as iniciais do paciente do qual foi isolado (PADGETT *et al.*, 1971).

O vírus JC (JCV) revelou-se notoriamente ubíquo na população em geral; levantamentos epidemiológicos encontraram soro-conversão para o JCV na maioria da população jovem, com 65% dos adolescentes apresentando resultados positivos para anticorpos anti-JCV (PADGETT; WALKER, 1973); essa percentagem aumentava para quase 80 % pelos 50 anos de idade (BROWN; TSAI; GAJDUSEK, 1975; KNOWLES, 2006). Todos os estudos têm indicado que, após exposição ao JCV, o vírus permanece latente ou persistente no trato geniturinário, medula óssea e tonsilas palatinas (HOUFF *et al.*, 1988; KATO *et al.*, 2004). Apesar da presença do JCV em todos esses órgãos, a infecção do cérebro é rara e quase sempre ocorre quando a imunidade celular está suficientemente comprometida, fazendo com que aqueles outros tecidos não mais contenham o vírus de maneira assintomática.

A epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS) durante os últimos 25 anos, com sua imunodeficiência característica, tem sido a causa isolada principal do ressurgimento da LEMP (SAN-ANDRES *et al.*, 2003; ENG *et al.*, 2006), provavelmente em virtude da desregulação do braço celular do sistema imune, com frequente viremia JC. O JCV é ocasionalmente encontrado, associado a células ou em livre circulação, em pacientes imunossuprimidos (DUBOIS *et al.*, 1998). Acredita-se que a disseminação hematogênica do vírus permita ao JCV ganhar acesso ao SNC, onde infecta produtivamente os oligodendrócitos. A infecção letal causa lise dos oligodendrócitos, que dão suporte à mielina do SNC, induzindo, assim, áreas de axônios desmielinizados, nas quais restam poucos oligodendrócitos. Os núcleos ficam aumentados e intensamente basofílicos, com apagamento do padrão da cromatina e frequentemente contendo inclusões eosinofílicas; na microscopia eletrônica essas inclusões consistem em partículas virais filamentosas e cristalinas. Mesmo oligodendrócitos normais, de áreas sem desmielinização, podem conter DNA e antígeno viral (ITOYAMA *et al.*, 1982). De modo geral, o número de células infectadas é maior em torno dos vasos sanguíneos cerebrais, indicando que o vírus se dissemina para o SNC por via hematogênica; os vírus dos oligodendrócitos liticamente infectados se espalham para os

oligodendrócitos contíguos e perpetuam a infecção. Em virtude da disseminação hematogena, o material microbiológico é depositado na junção da substância cinzenta com a substância branca, de tal modo que a maioria das placas de desmielinização induzidas pelo JCV ocorrem em um padrão centrípeto. Esse comportamento biológico tem significado clínico e radiológico, importantes na diferenciação entre lesões por EM e lesões por LEMP.

O reconhecimento clínico e laboratorial (principalmente por IRM) da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) é, presentemente, uma habilidade necessária para o manuseio de pacientes com Esclerose Múltipla tratados com natalizumabe (BROOKS; WALKER, 1984; WEBER, 2008; TORNATORE; CLIFFORD, 2009). Ambas as condições (EM e LEMP) causam sintomas e sinais clínicos, e alterações da IRM, decorrentes de lesões da substância branca do SNC; esse é um dilema de conduta médica, no qual a doença (EM), quando em surto ou atividade, pode desenvolver sintomas e manifestações de IRM muito semelhantes aos causados pela grave complicação do tratamento dela com natalizumabe (LEMP). O quadro 25 sumariza as características clínicas e de IRM úteis no diagnóstico diferencial entre LEMP e surto de EM, em pacientes tratados com natalizumabe (YOUSRY *et al.*, 2006).

QUADRO 25 - Diagnóstico diferencial entre surto de Esclerose Múltipla (EM) e Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (LEMP)

Surto de EM		LEMP
Sintomas com início subagudo (poucos dias)	Sintomas progressivos, início indolente, em várias semanas	
<i>Plateau</i> ou resolução de sintomas (várias semanas)	Progressão e piora	
Sintomas mais comuns: Neurite óptica. Mielopatia. Oftalmoplegia internuclear	Sintomas mais comuns: Hemianopsia homônima; paralisia ; afasia ; alterações cognitivas	

IRM	Surto de EM	LEMP
Efeito de massa	Pode ocorrer	Muito raro
Localização e forma	Periventricular. Perpendicular aos ventrículos; Ovóide, bordas bem delimitadas	Centrípeta e subcortical. Típica de disseminação hematogênica . Bordas mal definidas. Córtex poupada
Realce ao gadolínio	Frequente com lesões agudas	Incomum
Sinal característico em T1	Hipointenso	Hipointenso
Sinal característico em T2	Placas hiperintensas que podem regredir com o tempo	Placas hiperintensas que tipicamente não regredem com o tempo
Seqüência FLAIR (<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>)	Hiperintenso	Hiperintenso
Mudanças com o tempo	Realce ao gadolínio → → aumento de tamanho e de sinal + edema e efeito de massa	Geralmente pouca ou nenhuma captação

Fonte: YOUSRY *et al.*, 2006

i) Fingolimod (FTY720)

Este modulador do receptor de esfingosina 1-fosfato é a primeira droga imunomoduladora oral aprovada (Janeiro de 2010) pelo FDA e em processo de introdução no Brasil; é indicada para tratar formas recorrentes-remitentes de Esclerose Múltipla.

O fingolimod é um análogo oral da esfingosina-1- fosfato (S1P) que age como agonista parcial nos receptores S1P, bloqueando, assim, o mecanismo que permite a migração dos linfócitos para fora das estruturas linfóides secundárias (COHEN *et al.*, 2010). Após fosforilação, o fingolimod atua como um antagonista funcional do receptor tipo 1 de

esfingosina-1-fosfato, induzindo internalização do receptor e tornando as células T e B insensíveis ao sinal necessário para sua saída dos tecidos linfóides secundários. A resultante redistribuição pelos linfonodos reduz a recirculação de linfócitos autoagressivos para o sistema nervoso central (SNC). Fingolimod é lipofílico, cruza facilmente a barreira hematoencefálica e é fosforilado dentro do SNC. Através de interação com receptores de esfingosina-1-fosfato nas células neurais, o fingolimod pode exercer efeitos neuroprotetores ou reparadores. No estudo acima citado, financiado pela companhia farmacêutica fabricante, de 1292 pacientes, foi comprovada eficácia do fingolimod oral (1,25 ou 0,5 mg por dia) superior à do interferon beta-1a intramuscular semanal, com relação à redução de surtos e de lesões na RM. Duas infecções fatais ocorreram no grupo que recebeu a dose de 1,25 mg de fingolimod: varicella zoster primária disseminada e encefalite por herpes simplex. Outros efeitos adversos dos pacientes que receberam fingolimod foram: infecções herpéticas não fatais, bradicardia e bloqueio atrioventricular, hipertensão, edema macular (0,4%), câncer de pele e aumento de enzimas hepáticas.

Com a vantagem de via de administração oral, 0,5 mg uma vez ao dia, o fingolimod passará a ser mais uma alternativa na terapêutica modificadora da EM; deve ser usado sem associação com outros imunomoduladores ou imunossupressores. Pacientes com títulos negativos de anticorpos anti-VZV (varicela – zoster) devem receber vacina contra VZV um mês antes de iniciar o fingolimod.

Embora o mecanismo de ação do fingolimod seja diferente daquele do natalizumab, ambos os agentes têm em comum a redução do trânsito de linfócitos para o SNC; isso nos obriga a temer o aparecimento de LEMP em pacientes tratados com fingolimod por longos períodos, embora nenhum caso tenha sido relatado.

j) Azatioprina

Este agente citotóxico interfere na síntese de purinas pelo seu metabólito mercaptopurina, um análogo da purina que inibe a síntese de DNA. As reações imunes, tanto mediadas por células como mediadas por anticorpos, são deprimidas pela azatioprina, visto que essa substância inibe a proliferação clonal na fase de indução da resposta imune, através de uma ação citotóxica sobre as células em divisão. A azatioprina (AZA) é o único agente imunossupressor com uso indicado e aprovado pelo Ministério da Saúde para tratar Esclerose Múltipla, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla, objeto da Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010. Essa indicação se baseia em meta-análise recente (CASETTA; IULIANO; FILIPPINI, 2011), na qual se conclui que a AZA

apresenta alguma eficácia na prevenção de recorrências dentro de uma perspectiva de tempo de três anos de estudos randomizados e controlados por placebo; estaria indicada para pacientes com resposta insuficiente aos imunomoduladores, com surtos frequentes. Há um risco possível de câncer com tratamento a longo prazo – acima de 10 anos – e doses cumulativas acima de 600 g; esta dose cumulativa, portanto, não deve ser ultrapassada. Importante apontar a inexistência de estudos comparativos diretos entre azatioprina e as beta-interferonas.

k) Mitoxantrona

O papel da mitoxantrona no tratamento da EM é controverso, principalmente em consequência do acúmulo de novas evidências de efeitos colaterais graves (como leucemia e cardiotoxicidade, antes referidos) dificilmente justificados em enfermidade crônica com longa sobrevida como a EM (BOSCA *et al.*, 2008).

A incidência de leucemia deve ser levada em séria conta, pois é próxima de 1% e pode se manifestar até 6 anos após o tratamento. Estudo recém-publicado (MARTINELLI *et al.*, 2011), de todos os centros que tratam EM na Itália, identificou 3.220 pacientes tratados com mitoxantrona, num período de 10 anos (1998 a 2008). A incidência de leucemia mielóide aguda (LMA) foi de 0,93 %, em um tempo mediano de 33 meses após início do tratamento; a mortalidade foi de 37 %.

O “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas -esclerose múltipla” (PCDT-EM) do Ministério da Saúde, Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010, recomenda evitar o uso de mitoxantrona em virtude do “baixo perfil de segurança” (BRASIL, 2010).

Até o término do presente estudo, onze pacientes com EM-RR grave ou com EM-SP ou EM-P, haviam recebido tratamento com mitoxantrona no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará; em um dos casos o tratamento foi interrompido em virtude de sinais iniciais de cardiotoxicidade.

l) Ciclofosfamida

Um ensaio clínico multicêntrico do uso da ciclofosfamida (CF) em EM, durando 5 anos, foi publicado por WEINER *et al.*, (1993a), com relato de efeitos benéficos a longo prazo, porém com significativo e perturbador rol de efeitos adversos. Os resultados desse estudo são questionados por estudo multi-cêntrico canadense no qual não foram demonstrados efeitos benéficos, senão efeitos adversos significativos (NOSEWORTHY; EBERS; GENT, 1991). O debate continua, estando a CF reservada, como uma das opções terapêuticas, na

maioria dos centros, para casos graves e de progressão rápida. Estudo recente (ELKHALIFA; WEINER, 2010) revê as doses de CF recomendadas.

O “*Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas esclerose múltipla*” (PCDT-EM) do Ministério da Saúde Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010 não aconselha o uso de ciclofosfamida porque “não foram localizados estudos clínicos relevantes para o uso da ciclofosfamida no tratamento da esclerose múltipla” (BRASIL, 2010).

A ciclofosfamida merece menção em razão do seu amplo uso no tratamento de diversas doenças autoimunes e porque tem sido ainda usado para tratar casos mais difíceis de EM em alguns centros hospitalares universitários brasileiros (OLIVEIRA; GABBAI, 2011).

2.9.4 Estratégias de imunossupressão intensa

Não existe evidência Classe I a dar suporte inequívoco ao uso de imunossupressão intensa em pacientes com EM que estão piorando rapidamente (BOSTER *et al.*, 2008). Os comentários que se seguem partem dessa premissa.

Imunossupressão intensa é reservada como opção para casos muito graves, com rápida deterioração (NEUHAUS; KIESEIER; HARTUNG, 2007). É importante identificar a “janela de oportunidade” quando imunossupressão intensa tenderia a ser mais eficaz; demora no início do tratamento pode resultar em resposta sub-ótima. Os *deficits* irreversíveis em pacientes com EM se devem a lesão axonal, a qual tipicamente ocorre num ambiente inflamatório; para evitar isso, haveria necessidade de intervenção tempestiva com imunossupressão intensa ou natalizumab.

Devem ser considerados para imunossupressão intensa os pacientes refratários ao tratamento, definidos como aqueles com surtos frequentes e acúmulo de *deficits* em um período de 6 a 12 meses, a despeito de terapia com imunomoduladores e pulsos de corticoesteróides. Pacientes com EM fulminante (variante de Marburg), a qual é muito rara, podem ser tratados com imunossupressão intensa desde o início, apesar da ausência de literatura a respeito.

Os pacientes com mais chances de responder a imunossupressão intensa ou a natalizumab apresentam as seguintes características:

- progressão ativa durante os últimos 6 meses e/ou surtos frequentes (2 ou mais por ano) e/ou intensos
- idade menor que 40 anos
- paciente que deambula

- no comêço do curso da doença (EM-RR ou EM-SP)
- recuperaçãõ incompleta após os surtos
- surtos frequentes acarretando incapacidade
- persistencia de múltiplas lesões captantes na RM

Os pacientes com menos chances de responder a imunossupressão intensa ou a natalizumab apresentam as seguintes características :

- idade acima de 50 anos
- incapacidade não recente e estável
- causa da incapacidade associada a sinais muito intensos ou a predomínio de sinais cerebelares
 - deficits motores fixos, de longa duração
 - atrofia importante da medula espinhal
 - falta de mobilidade de longa duração

2.9.5 Outras perspectivas terapêutica para EM

a) Medicamentos parenterais em Estudos Fase II ou III

– Rituximab e Ocrelizumab:

Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano, de engenharia genética; liga-se especificamente ao antígeno CD20, o qual está envolvido na progressão e diferenciação do ciclo celular. O CD20 se expressa em linfócitos B normais (desde células pré-B até células B ativadas), mas não em plasmócitos diferenciados, nem em células T, células tronco hematopoiéticas ou tecidos normais não hematopoiéticos. Os plasmócitos mantêm produção normal de anticorpos a despeito da rápida depleção de células B CD20-positivas no sangue periférico causada pelo rituximab. As células tronco hematopoiéticas reconstituem a população de células B periféricas, na maioria dos pacientes, 3 a 12 meses após a terapia. São possíveis mecanismos de ação do rituximab: inibição de citotoxicidade dependente de anticorpos, lise celular mediada por complemento, indução de apoptose, inibição do crescimento celular, e sensibilização à quimioterapia. Inicialmente usado para tratar linfoma não-Hodgkin de células B, o rituximab passou, recentemente a ser utilizado também em casos de artrite reumatoide refratária, combinado com metotrexato. Um estudo clínico fase II, financiado pela indústria farmacêutica, mostrou resultados favoráveis em casos de EM-RR, com redução de lesões captantes de gadolínio e da frequência de surtos

(HAUSER *et al.*, 2008). Outro estudo terapêutico fase II/III em casos de EM-PP, não apresentou resultados favoráveis em sustar a progressão dessa forma de EM - para a qual não existe tratamento eficaz até o presente (HAWKER *et al.*, 2009). Infelizmente alguns casos de LEMP foram relatados em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) tratados com rituximab, embora casos de LEMP sejam relatados em pacientes com LES em uso de corticosteroides ou até sem usar medicamentos. Há relatos de reações graves à infusão do rituximab, por ser este um anticorpo monoclonal parcialmente humanizado. Há, por isso, expectativas a favor do ocrelizumab, outro anticorpo monoclonal anti-CD20 completamente humanizado, o qual está em estudos fase II e fase III.

- Alemtuzumab (Campath-1H)

Este anticorpo monoclonal - mediante atuação no seu antígeno-alvo CD25, presente nas células T, células B e macrófagos - causa depleção duradoura de células T. Foi usado, na década de 1990, em EM secundariamente progressiva (EM-SP) com resultados desalentadores; alguns estudos abertos em casos de EM-RR forma, todavia favoráveis. Um estudo fase II, de comparação *head-to-head*, de alemtuzumab versus interferona beta-1a subcutânea, foi então iniciado; após 1 ano, uma análise preliminar dos resultados indicou resultados melhores no grupo do alemtuzumab; infelizmente, 3 casos de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), um deles fatal, determinaram a suspensão do estudo.

A conveniência da administração subcutânea uma vez por ano, associada aos bons resultados de redução de taxa de surtos - observada em pacientes que já haviam tomado a segunda dose quando o estudo foi suspenso - justificam o engajamento atual de um estudo fase III de alemtuzumab versus interferona beta-1a subcutânea com precauções direcionadas à possibilidade de PTI, distúrbios tireoidiano e distúrbios neurológicos transitórios relacionados com a liberação de citocinas (COLES *et al.*, 2008). Resultados preliminares do estudo CARE-MS I, comparando alemtuzumab com interferona beta-1a foram apresentados em outubro 19 -22, 2011, no V Congresso Triannual Conjunto dos Comitês Europeu e das Américas para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS/ACTRIMS), em Amsterdã, Holanda. Está em curso o estudo CARE-MS II, comparando tratamento com alemtuzumab (12 mg diariamente E.V., por 5 dias; em seguida, após 1 ano, mesma dose, por 3 dias) com interferona beta 1-a (44 µg por injeção subcutânea, 3 vezes por semana, durante todo o período de 2 anos do estudo).

- Daclizumab

Outro anticorpo monoclonal dirigido contra a cadeia alfa (CD25), um componente do receptor de IL-2 de alta afinidade, o qual está envolvido na ativação de linfócitos. Seu uso tem sido limitado a prevenir rejeição de alo-transplante renal. Está em curso um estudo fase III, após resultados favoráveis em estudo fase II (MONTALBAN, *et al.*, 2007). Recente publicação relata resultados favoráveis (redução de atividade inflamatória) em estudo fase II de monoterapia com administração intratecal de daclizumab (BIELEKOVA *et al.*, 2011).

b) Medicamentos orais em Estudos Fase III :

- Cladribina

É o análogo de nucleosídeo de purina 2- clorodeoxiadenosina, um indutor específico de apoptose em linfócitos em repouso e em divisão. É licenciado para tratar leucemia de células cabeludas. Estudos clínicos controlados, usando a via subcutânea, demonstraram efeitos favoráveis na atividade e volume das lesões na RM, porém sem efeito favorável significativo nos desfechos clínicos (piora na escala EDSS); ademais, os efeitos colaterais, tais como neoplasias, infecção herpética e trombocitopenia, foram significativos (BEUTLER *et al.*, 1996; RICE *et al.*, 2000). Não há evidências convincentes na literatura que justifiquem a recomendação da cladribina no tratamento atual da EM, a despeito de sua liberação para uso na Rússia e Austrália.

- Fumarato (BG00012):

Os ésteres do ácido fumárico são substâncias de uso oral com ações anti-inflamatórias e possivelmente neuroprotetoras. São largamente utilizados no tratamento da psoríase crônica. O BG00012, um fumarato de segunda geração, foi testado em estudo fase II, controlado com placebo, com resultados favoráveis em termos de redução de lesões captantes de gadolínio e da frequência de surtos. Está em curso um estudo fase III (KAPPOS *et al.*, 2008).

- Laquinimod

Laquinimod é o sucessor estrutural da droga oral conhecida como roquinimex ou linomida, na década de 1990; seu desenvolvimento para tratar EM foi suspenso devido a efeitos colaterais sérios (infarto do miocárdio; serosite). O laquinimod tem sido testado em estudos fase II, comparados com placebo, tendo imagem por RM como desfecho (COMI *et*

al., 2008). Estudos fase III mostraram redução da taxa anualizada de surtos e da progressão (MILLER, 2011).

- Teriflunomida

Outro imunomodulador oral, é um metabolito da leflunomida, usada no tratamento da artrite reumatóide. Age mediante inibição da síntese de pirimidina nas células T e em outras populações de células que se dividem rapidamente. Após término de estudo Fase II que atingiu o desfecho primário de redução de atividade da doença por RM, vários estudos Fase III foram realizados. Os resultados de grande estudo randomizado, placebo – controlado foram apresentados no congresso europeu de Esclerose Múltipla, em outubro de 2010; doses de 7 e de 14 mg lograram significativas reduções, de mais de 31 % comparado com placebo, nas taxas anualizadas de surtos. Há outros estudos Fase III em curso, presentemente.

c) Terapias combinadas

A combinação de terapias tem ampla utilização em medicina, incluindo o tratamento de cancer, hipertensão arterial, infecção e doenças imunológicas, notadamente artrite reumatóide. Em um estudo de 799 pacientes com artrite reumatóide (AR), metotrexato combinado com adalimumab provou ser mais eficaz que qualquer das drogas separadamente (BREEDVELD *et al.*, 2006); com base nesse estudo inicial, a terapia combinada tornou-se padrão no tratamento da AR e de outras doenças do tecido conectivo .

Sabemos que vários processos patológicos ocorrem concomitantemente na Esclerose Múltipla, incluindo inflamação aguda, mecanismos mediados por células T e por células B, desmielinização, perda axonal, neurodegeneração e mecanismos de reparação e regeneração. A patologia varia entre pacientes e em um mesmo paciente através do tempo. A complexidade e heterogeneidade da patogênese explicariam porque pacientes respondem aos tratamentos de modos tão variados. Logo, os processos patológicos na EM apresentam diversos alvos terapêuticos em potencial, o que torna a terapia combinada uma estratégia atraente.

Há várias razões para o uso de terapia combinada em EM:

- a terapia combinada funciona em outras doenças imune-mediadas;
- o numero de candidatos é potencialmente grande, uma vez que os imunomoduladores (IMs) atualmente disponíveis são apenas parcialmente eficazes;

- drogas parcialmente eficazes e com diferentes mecanismos de ação poderiam ter eficácia aditiva ou sinérgica;
- drogas com diferentes mecanismos de ação podem ter como alvos diferentes aspectos da patogênese da doença, a qual é complexa e heterogênea;
- menores doses, com redução de toxicidade poderiam ser usadas;
- alguns componentes da combinação poderiam ser usados especificamente para reduzir efeitos adversos e toxicidade de outras drogas

Os regimes de terapia combinada em EM incluem a combinação de interferonas com acetato de glatiramer, ou de um desses com uma das drogas de segunda linha, como natalizumab e mitoxantrona. As interferonas ou glatiramer têm sido estudados em combinação com drogas aprovadas para outras indicações, tais como corticoesteróides, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida. Diversos pequenos estudos preliminares referem resultados favoráveis para várias dessas combinações; todavia, estudos maiores subsequentes, randomizados e controlados, têm mostrado resultados negativos ou inconclusivos. Assim, revisão recente conclui que a utilidade da terapia combinada em EM continua incerta (CONWAY; COHEN, 2010).

Estudo controlado recente (SORENSEN *et al.*, 2011) demonstra ineficácia, para tratamento de EM-RR, da simvastatina (utilizada por suas propriedades antiinflamatórias) combinada com a interferona beta 1-a .

d) Terapias regenerativas ou reparadoras:

-Transplante de células tronco e imunoblação

O interesse inicial pela terapia por Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), arrefecido pelo alto índice de complicações graves associadas à imunoblação, tem sido seguido por outras linhas de pesquisa. A percepção – e esperança - geral é de que células tronco, uma vez administradas, se alojariam nos tecidos lesionados e serviriam como fonte imediata de regeneração e reparo. Esses são objetivos ingenuamente simplistas e possivelmente inatingíveis, mas as células tronco podem oferecer outros benefícios em potencial, inclusive administração de drogas a locais específicos. Afora a fonte de células tronco, há muitos outros problemas a resolver, incluindo sua via de administração, seus alvos adequados e a obtenção da diferenciação e integração funcional dessas células. Um dos focos atuais de atenção é o uso de células mesenquimais autólogas, as quais, embora não

totipotentes têm o potencial de se diferenciar em vários tipos de células do sistema nervoso central. Estudos clínicos estão em curso.

O estado atual do transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas em Esclerose Múltipla foi objeto de revisões recentes e continua sob investigação (BLANCO *et al.*, 2005; BURT *et al.*, 2005). Os ensaios terapêuticos com TCTH para tratar EM, presentemente, usam regimes de drogas não-mieloablativas específicas para EM e buscam selecionar pacientes com menos incapacidade acumulada e que estejam a sofrer de surtos de atividade a despeito do uso de interferona. Os resultados preliminares dessa segunda geração de estudos, com uso de regimes não-mieloablativos de TCTH (BURT *et al.*, 2009) têm sido encorajadores, com menor morbidade e melhora da incapacidade medida pela EDSS; nesse estudo, Burt *et al.*(2009) relatam que 17 de 21 pacientes com EM-RR ativa melhoraram pelo menos 1 ponto de EDSS, após uma média de 37 meses após o tratamento. Três variáveis parecem importantes para prever benefício e minimizar efeitos tóxicos do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em paciente com EM: seleção de pacientes que ainda apresentem doença inflamatória (realce por gadolínio na IRM e/ou surtos frequentes); tratamento no início da doença (antes do início de progressão irreversível); e uso de regime de condicionamento para TCTH mais seguro, ou seja, linfoblástico e não mieloablativo. Tem havido alguma participação brasileira nesses estudos (CALLEGARO *et al.*, 2002).

-Terapias anti-LINGO

As chamadas terapias modificadoras da doença (TMDs) atualmente em uso aprovado essencialmente atuam mediante alterações no sistema imune, por meio do que se convencionou chamar de imunomodulação, por imunossupressão seletiva, deleção imune seletiva, ou imunossupressão mais geral. Dado o grande número de pacientes com EM com *deficits* neurológicos fixos ou progressivos, e em face da aparente falta de eficácia das medicações atualmente disponíveis para alterar a natureza fundamental da EM primária progressiva (EM-PP) e da EM secundária progressiva (EM-SP), o foco das pesquisas mais relevantes está na busca de abordagens que confirmem neuroproteção, incrementalmente a reparação neural ou forneça células para regeneração neural.

A **LINGO-1** (*leucine-rich repeat and Ig domain containing NOGO receptor interacting protein-1*) é uma proteína transmembrana seletivamente expressa nos neurônios e oligodendrócitos do cérebro e da medula espinal. A LINGO-1 inibe o brotamento axonal e

inibe a diferenciação das células precursoras dos oligodendrócitos (OPCs = *oligodendrocyte precursor cells*) em oligodendrócitos funcionais e capazes de mielinizar axônios no SNC (MIRAVALLE; CORBOY, 2010). Em vários modelos de EM do tipo Encefalomielite Alérgica Experimental (EAE), camundongos que tiveram a LINGO-1 suprimida (“nocauteada”) (*knocked out*) de seu repertório genético, ou camundongos tratados com um anticorpo monoclonal anti-LINGO, tiveram a doença clínica EAE significativamente menos intensa e, histopatologicamente, significativamente menos lesão axonal e à mielina (MI *et al*, 2007); essa melhora estava associada a significativo aumento de diferenciação de OPCs na direção de se tornarem oligodendrócitos funcionantes (MI *et al.*, 2009). Há dois estudos Fase1 presentemente em curso com um anticorpo monoclonal anti-LINGO-1 (BIIB033) em pacientes com Esclerose Múltipla (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2011). Estes são:

A) BIIB033 Single Ascending Dose in Healthy Volunteer Subjects

Condition: Healthy

Interventions: Drug: BIIB033; Drug: Placebo.

Clinicaltrial.gov Identifier: NTC01052506

B) Safety Study of BIIB033 in Subjects With Multiple Sclerosis

Conditions: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Multiple Sclerosis

Interventions: Drug: BIIB033; Drug: Placebo.

Clinicaltrial.gov Identifier: NCT01244139

- Células tronco mesenquimais e células progenitoras neurais

O replante de células tronco hematopoiéticas autólogas, como parte de terapia de imunoblação com altas doses, é estudado há vários anos no tratamento da EM e de outras doenças autoimunes, como vimos acima; o foco dessa abordagem é em “reiniciar” (*rebooting*) o sistema imune e não em neuroproteção ou regeneração neural.

Há evidências experimentais de que a Encefalomielite Alérgica Experimental (EAE) pode ser melhorada mediante uso de células tronco mesenquimais (células da medula óssea total com remoção das células tronco hematopoiéticas (ZHANG *et al.*, 2009) ou de células progenitoras neurais (PLUCHINO *et al.*, 2003, 2009). Os mecanismos pelos quais as células tronco mesenquimais (CTMs) funcionam não são completamente entendidos, embora

uma revisão recente (FREEDMAN *et al.*, 2010) aponte algumas evidências: efeitos prováveis na imunomodulação (indução de tolerância imune; inibição de respostas das células B; conversão do CCL2 de agonista a antagonista das funções das células T); neuroproteção (antiapoptose, antioxidante, liberação de fatores tróficos); e verdadeira neuro-regeneração (aumenta a diferenciação de OPCs em oligodendrócitos plenamente funcionantes). Recentemente foram relatados (RICE *et al.*, 2010) resultados em 6 pacientes com EM-RR tratados com transplante autólogo de medula óssea, utilizando filtrado de células da medula óssea total, sem expansão ou seleção, e sem condicionamento ou imunoablação prévios. Nesse estudo fase 1, todos os 6 pacientes toleraram bem o procedimento ambulatorial de um dia, sem efeitos adversos e sem mudanças na imagem por RM após 3 meses. Nos 12 meses subsequentes, os escores clínicos nesse pequeno estudo ficaram estáveis ou levemente melhorados em comparação com a linha de base, e os potenciais evocados multimodais, que também melhoraram nesses 12 meses, indicariam a possibilidade de regeneração ou reparo neural. Há estudos semelhante com células tronco mesenquimais sendo iniciados no Hospital Hadassah em Israel e na Cleveland Clinic, E.U.A. (MIRAVALLE; CORBOY, 2010).

2.9.6 Gravidez e aleitamento

Como Esclerose Múltipla frequentemente acomete mulheres em idade fértil, a possibilidade de gravidez deve ser considerada. A presença de EM em uma genitora (ou genitor) aumenta o risco de EM em um filho, embora a incidência seja baixa. O filho de uma genitora (ou genitor) com EM tem o risco por toda a vida (lifetime risk) de 1 % para desenvolver EM, enquanto a filha tem risco de cerca de 4%. Os estudos mostram que a gravidez em mulheres com EM não é associada com riscos significativos para o feto (KELLY; NELSON; CHAKRAVARTY, 2009) nem com efeitos negativos sobre o curso da EM materna. A gravidez, em si, é associada com redução do risco de surtos, mas a taxa de surtos aumenta no período pós-parto, sendo este último fato a justificativa para se indicar imunoglobulina endovenosa (IGEV) no pós-parto; os resultados da IGEV foram inconclusivos, não sendo seu uso uma prática muito aceita.

As interferonas beta têm classificação de categoria C com relação a riscos na gravidez porque estão associadas com aumento da taxa de abortos espontâneos em animais de laboratório. Logo, as interferonas devem ser suspensas antes da concepção. O acetato de glatiramer (AG), por outro lado, tem risco de gravidez categoria B, indicando não haver evidência de efeitos deletérios sobre a gravidez ou o feto; é possível, portanto manter esse

tratamento em pacientes com prévia doença muito ativa e boa resposta ao AG. Natalizumab e fingolimod são também gravidez categoria C, devendo, portanto, ser evitados.

O aleitamento é particularmente importante por causa do aumento do risco de surtos durante o puerpério, o que representaria indicação para voltar a usar a interferona ou AG. Recente estudo de Langer-Gould *et al.* (2009), embora pequeno, não controlado e não randomizado, mostrou que mulheres que amamentavam exclusivamente (não mais que uma mamadeira suplementar por dia), por pelo menos 2 meses, apresentavam redução da taxa de surtos no ano pós-parto (36%), em comparação com mulheres que não amamentaram exclusivamente (87 %), a despeito do fato de que esse último grupo de mulheres estava usando imunomodulador. É, portanto, apropriado permitir amamentação em pacientes que usam imunomoduladores.

2.9.7 Estudos recentes sobre alguns tratamentos sintomáticos da EM

Como enfermidade neurológica crônica e com frequentes sequelas de diversas naturezas, é grande a variedade de medicações sintomáticas utilizadas para alívio de pacientes com EM. Uma breve menção deve incluir:

a) analgésicos como paracetamol ou anti-inflamatórios não-esteróides, como ibuprofeno, para alívio de dores ou para combater efeitos colaterais sistêmicos (mialgias, síndrome similar a virose) das interferonas;

b) antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, para dores neuropáticas e disfunção esfíncteriana;

c) antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina, como fluoxetina, para combater fadiga e depressão, e com putativo efeito de inibir o papel apresentador de antígenos dos astrócitos (DE KEYSER *et al.*, 2010);

d) amantadina, para aliviar o frequente sintoma de fadiga;

e) agentes anti-espasticidade, como baclofeno, tizanidina ou dantrolene, para aliviar espasticidade;

f) benzodiazepínicos para aliviar ansiedade e espasticidade;

g) anticonvulsivantes, (como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, gabapentina, pregabalina) para aliviar dores neuropáticas ou sintomas paroxísticos de origem medular (raros);

h) toxina botulínica, aplicada em casos selecionados, para aliviar grupos musculares muito espásticos nos membros inferiores, ou para aliviar sintomas de alguns casos de bexiga neurogênica com hiperatividade ou espasticidade do musculo detrussor .

O tratamento da ataxia e incoordenação, incapacitante sintoma presente em até 80 % dos pacientes com EM (SWINGLER; COMPSTON, 1992), continua fonte de grandes frustrações. Revisão Cochrane, conclui pela falta de eficácia significativa de tratamentos medicamentosos (isoniazida; piridoxina; baclofeno; cannabis), neurocirúrgicos (talamotomia ou estimulação cerebral profunda) ou fisioterápicos (MILLS *et al.*, 2009). Tratamento de tremor incapacitante, geralmente consequente a lesões dos pedúnculos cerebelares, tem sido tratado, com limitado sucesso, com: acetazolamida, isoniazida, buspirona, carbamazepina e ondansetrona.

Disfunção cognitiva mensurável por testes neuropsicológicos é demonstrada em 40 % a 65 % dos pacientes com EM. Disfunção cognitiva pode ser observada cedo no início da EM, chegando a acometer mais da metade (57 %) dos pacientes com Síndrome Clínica Isolada, com disfunção da atenção, da memória, da velocidade de processamento de informação e das funções executivas (FEUILLET *et al.*, 2007); estavam aparentemente intactas: linguagem, fluência verbal semântica, automatismos, informação temporo-espacial, conceitualização e habilidades visuo-espaciais. É interessante apontar que anormalidades cognitivas foram encontradas em pacientes com sintomas iniciais localizados na medula espinhal e nervos ópticos, bem como naqueles com sintomas iniciais de localização cerebral. Os tratamentos medicamentosos para disfunção cognitiva têm sido ineficazes ou questionáveis. Recente estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, de donepezila 10 mg/dia versus placebo, para tratar distúrbios da memória em pacientes com EM não mostrou diferença significativa entre os grupos (KRUPP *et al.*, 2011). Revisão Sistemática publicada por HE *et al.*, (2011) concluiu não existir evidência convincente de eficácia da intervenção farmacológica para tratar distúrbios da memória em pacientes com EM. Reconhecem os revisores que donepezila, ginkgo biloba, memantina e rivastigamina, embora não significativamente eficazes, foram bem tolerados pelos pacientes, havendo necessidade de mais estudos controlados e randomizados.

Embora não disponíveis no mercado brasileiro, merecem breve comentário dois novos tratamentos sintomáticos aprovados para uso em EM. Fampridine ou dalfampridina (4-aminopiridina), um modulador de canais de potássio e facilitador da condução nervosa, foi aprovado recentemente pelo FDA em janeiro de 2010, para uso em pacientes com EM, com objetivos de melhorar a capacidade de demabulação; sua eficácia é modesta e o efeito

colateral de convulsões é preocupante. A improvável associação de dextrometorfano com quinidina foi aprovada pela mesma agência, há um ano, para aliviar sintomas de incontinência emocional (afeto pseudo-bulbar), com choro ou riso incontrolados e inapropriados, após estudo controlado e duplo-cego (PIORO *et al.*, 2010); esses sintomas respondem minimamente ao uso de antidepressivos. O mecanismo exato de ação é desconhecido, mas o dextrometorfano antagoniza transmissão glutamatérgica excitatória e sua ação é prolongada pela inibição do citocromo P450 pela quinidina (o citocromo P450 metaboliza o dextrometorfano em uma molécula que não atravessa a barreira hematoencefálica).

2.9.8 *Terapias alternativas e dietas*

Considerando que os tratamentos convencionais disponíveis são apenas parcialmente eficazes e podem produzir muitos efeitos colaterais, muitos pacientes com EM usam terapias propostas pela “medicina complementar e alternativa“, fazendo uso de dietas e suplementos dietéticos. Com efeito, uma busca na internet usando os termos “multiple sclerosis“ e “diet“ encontra mais de 6 milhões de referências, indicando que esses tratamentos são amplamente usados e acreditados pela numerosa comunidade consumidora com EM. As intervenções dietéticas mais comuns são: suplementação com ácidos graxos poli-insaturados, dietas “sem alérgenos” (gluten e leite), vitaminas, micronutrientes e antioxidantes como selênio, ginkgo biloba e coenzima Q10.

A análise das evidências epidemiológicas revistas em secções anteriores deve ser usada em favor do manuseio e aconselhamento sensatos dos pacientes com EM, favorecendo neles as percepções de como manter autonomia e controle. Assim, devem ser desaconselhados tratamentos não comprovados e propagados na imprensa, como: remoção de todos os amálgamas de mercúrio (custoso); ervas, grandes doses de vitamina A, D, ou E (potencialmente danosas), ou dieta sem gluten ou sem leite (onerosa e incômoda).

Por outro lado, há fundamento em desaconselhar o uso do tabaco, não só por razões gerais de saúde cardiovascular e prevenção de neoplasias, como também porque há demonstração de que o uso do fumo causa piora sintomática transitória dos sintomas de pacientes com EM (EMRE; DE DECKER, 1992).

Estudos randomizados sugerem um efeito benéfico da ingestão de ácidos graxos poliinsaturados nos índices de exacerbações de EM (DWORKIN *et al.*, 1984; BATES *et al.*, 1989).

Uma recente Revisão Sistemática desse assunto deixa clara a falta de eficácia demonstrada de todas essas abordagens dietéticas, inclusive da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados, de vitamina D e de vitamina B12 (FARINOTTI *et al.*, 2007).

Wingerchuk (2010) afirma: “o papel inegável dos fatores ambientais na patogênese da EM sugere que deveria haver manipulações do estilo de vida e dieta capazes de alterar favoravelmente a história natural da doença já estabelecida”.

Os conselhos sensatos e fundamentados aos pacientes com EM, em conclusão, devem incluir apenas: não fumar e alimentar-se com uma dieta baixa em gordura animal e rica em alimentos contendo ácidos graxos poliinsaturados e vitamina D (FLEMING *et al.*, 2000).

O Quadro 7 p. 91, apresenta lista completa de sítios e referências (todos em inglês) sobre terapias alternativas e dietas usadas no tratamento da EM.

Uma lista crítica e extensa de todos os tratamentos para EM que alegam eficácia – porém sabidamente ineficazes e à vezes perigosos - foi publicada e disponibilizada pela *National Academy of Sciences* (JOY; JOHNSTON JR., 2001).

Estão ali listados e comentados: 15 tipos de dieta; 7 tipos de terapia oral, incluindo antibióticos e antifúngicos ! ; 2 combinações orais e injetáveis de vários sais; 20 tipos de terapias injetáveis (aí incluídos veneno de abelhas; veneno de serpentes; injeção de células de tecidos de animais; extratos de pâncreas ou de coração; produtos de placenta humana, etc); 14 tipos de procedimentos cirúrgicos e manipulações (incluindo substituição de amálgama; “magnetoterapia“; oxigênio hiperbárico, etc).

2.9.9 Terapia “vascular”

A controvérsia sobre “insuficiência venosa cerebrospinal” como causa de EM, embora ainda gerando muitas publicações, está assentada na repetida demonstração (SUNDSTRÖM *et al.*, 2010) da inexistência desse “achado”, estando, portanto, não indicada intervenção de “desobstrução” venosa cervical.

2.9.10 Resumo dos tratamentos atuais da EM (RIO *et al.*, 2011):

1) Tratamento de primeira escolha :

- a) interferona beta (IFN β)
- b) acetato de glatiramer (AG)
- c) fingolimode (ainda não introduzido no Brasil)

d) natalizumabe ou fingolimode (nos casos muito agressivos)

2) Se houver persistência de recorrências e da atividade à RM:

- a)** se IFN β , aumentar frequência ou dose;
- b)** se IFN β em alta dose, considerar mudança para AG;
- c)** se AG, considerar mudança para IFN β ;
- d)** se fingolimode como 1ª escolha, considerar mudança para IFN β ou AG;
- e)** se natalizumabe como 1ª escolha, considerar mudança para IFN β ou AG;
- f)** natalizumabe;
- g)** fingolimode.

3) Pacientes com intolerância ao natalizumabe e ao fingolimode ou com resposta terapêutica insatisfatória a estes medicamentos :

a) mitoxantrona

4) Pacientes com terapias previamente registradas e tratamentos com imunossuppressores sem controle da atividade:

- a)** considerar uso “compassivo“ de :
- rituximabe
 - alentuzumabe
 - daclizumabe
 - ciclofosfamida

2.9.11 Critérios de identificação dos pacientes com mau prognóstico / resposta inadequada ao tratamento com modificadores da EM:

- 1)** Pelo menos uma recorrência
- 2)** Aumento de **um** ponto no EDSS
- 3)** Novas lesões em T2 (RM)

Satisfação de 2 dos critérios acima durante o primeiro ano de terapia identifica pacientes com risco significativo de atividade clínica dentro dos dois anos seguintes. Portanto, recomenda-se realizar RM antes de iniciar o tratamento e depois de um ano (RIO *et al.*, 2009).

2.10 Prognóstico

2.10.1 Variáveis preditivas da atividade e intensidade da EM

- Variáveis Preditivas

Bom prognóstico pareceria estar associado a:

- sexo feminino;
- menor idade de início da EM;
- início com sintomas sensitivos ou neurite óptica;
- curso clínico inicialmente com recorrências e remissões;
- boa recuperação (remissão) após o primeiro episódio neurológico;
- intervalo de tempo longo entre os dois primeiros episódios neurológicos e

entre o início da EM e o momento em que o paciente atinge escore EDSS de 4 pontos (HAMMOND *et al.*, 2000a; SCOTT *et al.*, 2000; SIMONE *et al.*, 2000; MYHR *et al.*, 2001).

Alguns estudos não encontram valor preditivo nas variáveis idade de início e sexo (AMATO, PONZINI, 2000).

Mau prognóstico, com mais rápida acumulação de incapacidade, estaria associado a: início com idade > 50 anos; sintomas motores e esfinterianos; curso clínico primário progressivo, com ausência de surtos ou sobreposição de uns poucos; uma relação sexo feminino: sexo masculino menor que nos outros tipos de de pacientes.

Ainda nos dias atuais, é pouco confiável nossa capacidade de prever o futuro em casos individuais de EM, especialmente no início da doença e com relação ao desenvolvimento de futura incapacidade. No início da doença, afirmam muitos estudiosos do assunto, as variáveis sexo feminino, idade menor no início, neurite óptica e sintomas sensitivos indicariam um prognóstico mais favorável em pacientes com EM-RR, ao passo que sintomas motores ou cerebelares no começo da doença, indicariam um curso clínico mais grave. Em revisão sistemática recente, metodologicamente rigorosa (LANGER-GOULD *et al.*, 2006) foi demonstrado que muitos desses fatores exercem, sobre o prognóstico da EM, nenhuma influência consistente (por exemplo, neurite óptica), fraca influência (ex: sexo, idade de início e acometimento cerebelar) e nenhuma influência (ex: sintomas sensitivos). Há também a sugestão de que a frequência de surtos, por si só, é, no longo prazo, um indicador inadequado de incapacidade, nos casos de EM-RR. Desaconselha-se, portanto, o emprego desses fatores para orientar decisões terapêuticas ou prever o prognóstico em pacientes com EM-RR.

As únicas características prognósticas consistentemente negativas são: presença de sintomas vesicais ou intestinais no primeiro surto, recuperação incompleta

após o primeiro surto, intervalo de tempo curto entre a primeira e a segunda recorrência (surto) e acúmulo precoce de incapacidade. Como corolário, é razoável restringir a indicação de drogas muito novas, com perfil de segurança ainda incerto, aos pacientes com sinalizadores de mau prognóstico, a saber: acumulação precoce de incapacidade, recuperação incompleta após o primeiro surto e sintomas vesicais e/ou intestinais desde o início.

Há vários estudos que indicam consistentemente que a probabilidade de paciente com Síndrome Clínica Isolada (CIS) vir a desenvolver EM clinicamente definida (EM-CD) é bastante alta se houver pelo menos uma lesão na RM cerebral, em comparação com pacientes sem lesão na RM. Em 2006, estudo prospectivo de 158 pacientes com CIS, acompanhados por um tempo mediano de 7 anos, Tintore *et al.*, 2006 demonstraram que a RM inicial não só permite prever a conversão para EM-CD como também se correlaciona com incapacidade futura.

Há também evidências de estudos europeus a indicar que, uma vez atingida a fase progressiva da EM, os marcos EDSS de incapacidade passam a ser atingidos em períodos de tempo relativamente semelhantes e consistentes, independente do tipo progressivo de EM (EM-SP ou EM-PP) (CONFAVREUX *et al.*, 2000).

Recente revisão da base de dados da Europa (RENOUX *et al.*, 2007) mostra que pacientes com EM iniciada na infância (<16 anos de idade) (0,4 a 10,5 % dos casos, na maioria das séries), comparados com os demais, demoram cerca de 10 anos a mais para atingir uma incapacidade irreversível, mas alcançam esses marcos EDSS em uma idade aproximadamente 10 anos mais jovem; vale dizer, em conclusão, que pacientes com EM de início na infância demoram mais tempo para atingir estados de incapacidade irreversível, mas o fazem em uma idade menor que os pacientes com EM de início adulto.

A introdução do tratamento da EM com imunomoduladores determinou mudanças discretas, porém mensuráveis, no prognóstico da doença. O benefício de longo prazo desses agentes, em termos de redução da progressão da incapacidade, tem sido questionado. Nos anos recentes, todavia, as evidências acumuladas apontam para um efeito favorável das interferonas na progressão da EM, após vários anos de uso. Os resultados do acompanhamento por 3 anos dos pacientes envolvidos no estudo BENEFIT, no qual pacientes com CIS eram inicialmente designados aleatoriamente para receber interferona beta-1b ou placebo, mostraram escores EDSS mais baixos para os pacientes tratados com interferona beta-1b desde o início, embora o grupo placebo tenha sido convertido para usar

interferona beta-1b após 2 anos (FREEDMAN *et al.*, 2007). Outro estudo, Trojano *et al.* (2007), uma coorte prospectiva que acompanhou 1.504 pacientes por até 7 anos, parte usando e parte não usando interferona beta (IFNB), permitiu analisar os tempos para atingir três possíveis desfechos - progressão secundária e EDSS 4 e 6. O grupo tratado com IFNB mostrou redução muito significativa na incidência de progressão secundária, além de reduções estatisticamente significativas na incidência de pacientes que atingiam EDSS 4 ou 6, em comparação com o grupo placebo.

Outro estudo de Brown *et al.* (2007), realizado no Canadá, avaliou 1.180 pacientes de clínicas de EM, sem vínculos acadêmicos – um estudo de mundo real (“*real-world*”), encontrando lentificação estatisticamente significativa da progressão, baseada em aumentos do escore EDSS, após duração de tratamento por até 5,6 anos.

Não há dúvidas de que alguns, mas relativamente poucos, pacientes com EM não tratados seguem um curso muito benigno (EM benigna); essa avaliação, infelizmente, só pode ser feita em retrospecto, após muitos anos de decurso da doença sem tratamento. Em um levantamento de base populacional no condado de Olmsted, Minnesota, E.U.A., Pittock *et al.*, (2004a) demonstrou que, dentre pacientes que em 1991 já tinham EM há 5 anos e não apresentavam anormalidades neurológicas significativas (EDSS < 2.0), somente 1 em 39, uma década mais tarde (em 2001), apresentava progressão a ponto de precisar de ajuda para caminhar (EDSS > 6). Por outro lado, em recente estudo populacional baseado em pacientes ambulatoriais, dentre pacientes que pareciam, após 10 anos de doença, ter “EM benigna”, 21,3 % progrediram, após mais 10 anos, para EDSS 6; e 23 % tinham passado a EM secundariamente progressiva (EM-SP). Nem mesmo um EDSS < 2.0 garante ausência de progressão no futuro (SAYAO; DEVONSHIRE; TREMLETT, 2007).

- Variáveis preditivas biológicas putativas: a busca de biomarcadores

Um biomarcador, por definição consensual do Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido (*United Kingdom Medical Research Council*), é uma característica objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos, ou respostas farmacológicas a intervenção terapêutica (MEDICAL RESEARCH COUNCIL-MRC, 2011).

Um biomarcador ideal deveria prover acurácia, reprodutibilidade, alta sensibilidade para detectar mudanças e progressão da doença, e boa correlação com outras medidas validadas da doença. Seria muito útil encontrar marcadores que permitissem um diagnóstico acurado de EM bem no início do processo da doença, ensejando prever o

desenvolvimento de EM em populações de alto risco ou prever resposta à terapia. Até o presente não há marcadores biológicos que orientem o médico a prever o curso clínico e / ou a acumulação de incapacidade em pacientes com EM. Até mesmo dentre membros de uma mesma família o curso clínico da EM entre diversos familiares afetados pode variar em todo o espectro de possibilidades - não há curso clínico familiar típico de EM (DYMENT *et al.*, 2002).

Embora a síntese intratecal de IgG seja um indicador relativamente sensível e específico de desmielinização, a presença de bandas oligoclonais (BOCs) e de síntese de IgG no LCR de pacientes não é patognomônica de EM, e pode ser encontrada em outras doenças neurológicas inflamatórias (KUENZ; BERGER; REINDL, 2007). Alguns estudos sugerem que a presença de bandas oligoclonais de IgM poderia ser um indicador mais específico do diagnóstico de EM e prever um curso clínico pior e alta frequência de recorrências (surto) (MANDRIOLI *et al.*, 2008). A produção intratecal da molécula solúvel de adesão vascular (sVCAM-1) está elevada em pacientes com EM e poderá vir a desempenhar um papel na previsão da progressão da Síndrome Clínica Isolada (CIS) para EM clinicamente definida (AWAD *et al.*, 2010). Foi recentemente sugerido que pacientes com EM-RR têm, no LCR, níveis significativamente mais altos de α -1antiquimotripsina (A1AC), α -1 macroglobulina (A2MG) e fibulina 1, em comparação com controles (OTTERVALD *et al.*, 2010). Outro estudo observa que anticorpos IgG séricos contra o antígeno-1 nuclear do vírus Epstein-Barr estão presentes durante respostas imunológicas ativas na EM, com boa correlação com lesões captantes de gadolínio na RM (FARRELL *et al.*, 2009).

Os novos marcadores de Esclerose Múltipla no LCR, em potencial, já perfazem uma longa lista (AWAD *et al.*, 2010):

- Molécula-1 solúvel de adesão celular vascular (sVCAM-1)
- 24S-hidroxicolesterol
- Neurofilamentos (NF)
- Molécula-1 solúvel de adesão intercelular (sICAM-1)
- E-selectina solúvel
- CD30 solúvel
- Molécula-1 de adesão plaqueta / célula endotelial (PECAM-1)
- Molécula de adesão de células neurais (NCAM)
- Proteína acídica fibrilar da glia (GFAP)
- Metabólitos do óxido nítrico (NO)
- Antígeno leucocitário humano (HLA) solúvel classe I e II

- Fator alfa de necrose tumoral (TNF)
- Interleucina (IL) 6
- Interleucina (IL)12
- Anticorpos anti-GM3
- Metaloproteinase-9 (MMP-9)
- Anticorpos contra isoforma de cadeia pesada.
- Proteína Tau
- Actina
- Tubulina
- Proteína14-3-3

A imagem por ressonância magnética (RM) tornou-se um método muito importante para o diagnóstico precoce de Esclerose Múltipla (FILIPPI; AGOSTA, 2010). O padrão da RM inicial (*baseline*) pode ter um forte valor preditivo da acumulação de incapacidade, como é sugerido pela presença, na RM inicial, de lesões na medula espinhal, lesões infratentoriais e lesões captantes de gadolínio, e a acumulação de incapacidade 6 anos mais tarde (FISNIKU *et al.*, 2008).

Em pacientes com Esclerose múltipla recorrente remitente (EM-RR) e secundária progressiva (EM-SP) a atividade da doença é detectada 5 a 10 vezes mais frequentemente pela RM convencional do que pela avaliação clínica de surtos (FILIPPI; AGOSTA, 2010). Estatisticamente, pessoas com lesões na fossa posterior e/ou medula espinhal apresentam maior risco de desenvolver grande incapacidade (SWANTON *et al.*, 2009).

Técnicas não convencionais de RM também trazem resultados promissores, como demonstrado pelos valores significativamente mais baixos da razão de transferência de magnetização regional (*magnetization transfer ratio = MTR*) em pacientes com CIS, correlacionados com escores de incapacidade (RANJEVA *et al.*, 2005).

Na espectroscopia por RM, foram relatados, em pacientes com CIS, níveis reduzidos de *N*-acetilaspártato, e aumentados de mioinositol e creatina, na substância branca de aparência normal, sugerindo lesão axonal difusa e se correlacionando com conversão precoce para EM clinicamente definida e alguma incapacidade 3 anos mais tarde (FILIPPI; AGOSTA, 2010).

É sabido que apenas metade dos pacientes responde bem ao tratamento com interferona- β (IFN β). Em uma coorte de 26 pacientes com EM-RR, incluindo 14 não respondentes ao IFN β , a análise de citocinas do soro mostrou que 6 dos não-respondentes

tinha níveis de interleucina-17 significativamente elevados em comparação com os respondentes; os não-respondentes eram definidos pela presença de surtos clínicos e pelo uso de corticosteróides. Outros marcadores, incluindo produção endógena de IFN β poderão ajudar a prever resposta, ou não resposta, ao tratamento com IFN β (AXTELL *et al.*, 2010). Outro marcador potencial da resposta biológica à terapia com IFN β é a presença da “proteína de resistência ao mixovirus” (MxA) , uma proteína antiviral exclusivamente induzida pela interferona tipo 1 (MALUCCHI *et al.*, 2008). A quantificação da expressão da MxA poderia vir a ser adotada como uma medida sensível da atividade da IFN β .

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar as características clínicas evolutivas e epidemiológicas dos casos de Esclerose Múltipla acompanhados em Fortaleza, CE, Brasil, entre os anos 1979 e 2010.

3.2 Objetivos específicos

- Coletar dados mediante estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo de prevalência e evolução clínica dos casos de Esclerose Múltipla (EM), diagnosticados de acordo com os critérios de Poser (POSER *et al.*, 1983) e do Painel Internacional (Critérios de McDonald) (POLMAN *et al.*, 2011) observados e acompanhados em Fortaleza, Ceará (latitude sul: entre 2° 46' e 7° 52'), Brasil .

- Analisar qualitativamente e quantitativamente os tipos clínicos de Esclerose Múltipla observados nesta região do Brasil; comparar o perfil evolutivo dessa população com o observado em outras regiões do Brasil e em outras regiões de latitudes semelhantes.

- Documentar a história natural da EM no nosso meio bem como tentar detectar, em pacientes individuais, modificações favoráveis na evolução clínica após introdução dos medicamentos imunomoduladores, a saber: a) redução da frequência e intensidade dos surtos; b) prolongamento do tempo até entrar em progressão secundária (EM-SP) e/ou até atingir marcos relevantes de incapacidade na escala EDSS.

3.3 Hipóteses do trabalho

a) A prevalência de EM em Fortaleza deverá ser baixa (inferior a 5/100.000 habitantes) e semelhante à observada em regiões tropicais de mesma latitude; esses dados serão diferentes dos observados nas regiões de alta prevalência (acima de 30 casos/100.000 habitantes) situadas entre os paralelos 44° N e 64° N e dos observados nas regiões de média prevalência (5 a 30 / 100.000 habitantes) situadas entre os paralelos 32° N e 47° N.

b) Os casos de EM em Fortaleza seguem os padrões de apresentação e evolução clínica semelhantes aos observados em regiões de latitudes semelhantes com relação a:

- 1) sexo dos pacientes (predomínio feminino);
 - 2) faixa etária de início dos sintomas (20 a 40 anos, aproximadamente);
 - 3) apresentação clínica inicial da doença
 - 4) formas clínicas de EM: síndrome clínica isolada; recorrente-remitente ou em surtos–remissões; secundariamente progressiva; primariamente progressiva; progressiva com surtos;
 - 5) tempo de evolução (desfechos) de pacientes:
 - da forma em Síndrome Clínica Isolada para EM definida em surto-remissão;
 - da forma em surtos-remissões para a forma secundariamente progressiva;
 - tempo de evolução dos pacientes até atingir determinado grau de incapacidade motora (deterioração na escala de incapacidade EDSS) ;
- c) A introdução do uso dos imunomoduladores determinou modificação favorável na história natural da EM, isto é: modificação dos desfechos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Área geográfica de estudo e população

Estudados pacientes predominantemente residentes na área metropolitana da cidade de Fortaleza, Estado do Ceará, Brasil. Incluídos pacientes provenientes de todo o estado do Ceará em virtude da centralização e quase exclusividade de atendimento neurológico (terciário) e dispensação de medicamentos especializados a pacientes residentes em todo o Estado do Ceará, mormente entre 1979 e 1999, no Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC). Há um contingente minoritário de pacientes oriundos de outras unidades da federação e que passaram a residir em Fortaleza, principalmente nos últimos 10 anos, refletindo a maior mobilidade horizontal das populações brasileiras. Assim, a área geográfica de estudo inclui o estado do Ceará (2°50' S até 7°51'S; 37°12'W até 41°24'W).

Os dados e informações sobre cor da pele e etnia foram classificados pelas categorias do IBGE (2011a): branca, preta, parda, amarela e indígena.

4.2 Definição de caso

a) Critérios e métodos diagnósticos

- Critérios de inclusão

Todos os pacientes com diagnóstico de EM por critérios de Schumacher *et al.* (1965) (Quadro 2, p. 63) até 1983, quando passaram a ser adotados os critérios de Poser (POSER *et al.*, 1983) (Quadro 3, p. 64); os critérios de Poser foram adotados de 1983 até 2001, quando foram publicados os critérios iniciais de McDonald (MCDONALD *et al.*, 2001).

A partir de 2002 foram adotados os critérios de McDonald em suas sucessivas revisões, até sua versão atual: Critérios de McDonald – Revisão 2010 (POLMAN *et al.*, 2011), que podem ser consultados no quadro 18, p. 152.

Como parte fundamental da adoção desses critérios diagnósticos a prioridade é sempre o diagnóstico clínico, principalmente nos anos anteriores à disponibilidade de imagem por RM no nosso meio, quando eram adotados critérios de Schumacher. Todos os casos da

série UFC / Fortaleza (n = 146) tiveram seus prontuários médicos revisados e foram pessoalmente examinados e acompanhados pelo autor, a partir de 1979.

Em todos os casos uma rotina mínima de diagnóstico diferencial foi aplicada. São verificados: hemograma; glicemia; função hepática, função renal e função tireoidiana; nível sérico de vitamina B12 (desde a época em que se tornou disponível); VDRL sérico; pesquisa de células LE e FAN; pesquisa de anticorpos antifosfolípidos; anti-HIV 1 e 2 e anti-HTLV I e II. Desde que se tornaram disponíveis no nosso meio, e pela importância que têm no acompanhamento da EM, exames de imagem por RM do crânio e encéfalo e medula (pelo menos) cervical, são obtidos em todos os pacientes, mesmo com diagnóstico já evidente clinicamente. Potenciais Evocados Visuais são também solicitados em grande número de casos, mormente quando há acometimento visual ou por necessidade de preencher critérios diagnósticos (critério para-clínico). O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) só é realizado quando necessário para preencher critério para-clínico de diagnóstico (pesquisa e bandas oligoclonais e índice de IgG) ou para excluir outras enfermidades.

A pesquisa de anticorpos séricos anti-aquaporina-4 (IgG anti-NMO) tem sido rotineiramente solicitada, nos casos com predomínio de lesões intensas dos nervos ópticos e, principalmente, nas situações da chamada Mielopatia Longitudinalmente Extensa (lesão medular contínua estendendo-se longitudinalmente por 3 ou mais vértebras). O objetivo é identificar casos de Neuromielite Óptica (NMO), os quais não respondem à interferona-beta ou acetato de glatiramer, requerendo imunossupressão agressiva. Os critérios diagnósticos de NMO podem ser consultados no quadro 19, p. 153.

Outros exames e investigações foram realizados nos casos indicados. O diagnóstico diferencial de EM é resumido nos quadros 26, 27, 28.

QUADRO 26 - Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (I)

a) Doenças Inflamatórias Granulomatosas

- Vasculites associadas a comprometimento do SNC
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Doença de Behçet
- Síndrome de Sjögren
- Miastenia gravis
- Sarcoidose
- Granulomatose de Wegener

b) Doenças Infecciosas

- Doença de Lyme
- SIDA (AIDS)
- Neurolues
- Brucelose
- Meningites: virais; crônicas por fungos.
- Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE)

c) Leucodistrofias

- Formas com início na idade adulta

d) Síndromes medulares isoladas

- Degeneração combinada subaguda da medula
- Malformação de Arnold-Chiari
- Mielopatia compressiva
- Mielopatia associada ao HTLV-1

e) Outras

- CADASIL / CARASIL
- Doença de Leber
- Porfiria intermitente aguda
- Tumores intracranianos
- Doenças Mitocondriais

**QUADRO 27 - Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (II)
Síndromes de Vasculite com comprometimento neurológico**

Doença ou Síndrome	Características relevantes
- Periarterite nodosa	Neuropatia periférica ; “AVC”.
- Angeite granulomatosa do cérebro	Encefalomielopatia; mielorradiculoneuropatia
- Granulomatose de Wegener	Neuropatia periférica / craniana, encefalopatia
- Vasculite de Churg-Strauss	Neuropatia periférica / craniana, encefalopatia
- Síndrome de Takayasu	“AVC”, amaurose fugaz, perda de visão
- Arterite Temporal	Lesão nervo óptico /retina, edema papilar, ”AVC”

QUADRO 28 - Diagnóstico diferencial da Esclerose Múltipla (III)
Doenças hereditárias que acometem os pequenos vasos do cérebro

Doença	RM do encéfalo			Anormalidades arteriolares da retina	Anormalidades arteriolares da pele	Manifestações sistêmicas	Enxaqueca
	Leucoencefalopatia	Infartos lacunares	Outros Achados				
CADASIL	++	++	-	+	++	-	++
HERNS	+	+	Lesões captantes	++	+	++	++
CRV	+	+	Lesões captantes	++	-	-	-
HVR	+	-	-	++	-	-	++
CARASIL	++	++	-	-	-	++	-
Doença de Fabry	++	+	Infartos territoriais (+) Hemorragias (+)	+	++	++	-
Hemiparesia infantil hereditária com tortuosidade arteriolar retiniana e encefalopatia (*)	++	+	Espaços perivasculares dilatados (++) e alargamento ventricular unilateral (+)	++	-	-	++

CADASIL= Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia ;
 CARASIL= Arteriopatia Cerebral Autossômica Recessiva com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia ;
 HERNS= endoteliopatia hereditária com retinopatia, nefropatia e "stroke" ;
 CRV = vasculopatia cerebro-retiniana ; HVR = retinopatia vascular hereditária ;
 ++ = sinal muito destacado ; + = pode estar presente
 Fontes: VAHEDI *et al.*, 2002; DICHGANS, 2003

- Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com situação de dúvida diagnóstica ou aqueles para os quais outro diagnóstico foi confirmado. São situações não raras de exclusão: quadros psicogênicos com alterações inespecíficas da RM; doença vascular cerebral; Enxaqueca com aura e sequelas neurológicas e na RM; Síndrome de anticorpos antifosfolípidos; Lúpus Eritematoso Sistêmico (pode coexistir com EM); deficiência de vitamina B12 (também pode coexistir com EM). Outros diagnósticos, menos comuns, são listados nos Quadros 26 e 27.

b) Classificação de tipo clínico de EM em diferentes fases do acompanhamento clínico;

c) Atribuição de pontos na escala de avaliação de incapacidade (EDSS), sendo o paciente sempre examinado por um neurologista.

d) Medidas de desfecho:

- graus de incapacidade EDSS 4, 6 e 7 .
- número de surtos por ano
- óbito

4.3 Plano de análise estatística*4.3.1 Variáveis do estudo***- Nominiais qualitativas:**

- sexo (M/F)
- aparente etnia ou cor da pele (branco-caucasiano / não-branco-mestiço ou pardo)
- RM cerebral durante a evolução: (alteração típica de EM / não)
- RM medular durante toda a evolução: (alteração típica de EM / não)
- Potenciais Evocados Visuais (alteração / não)
- IgG no líquido (LCR) (aumento / não)
- Índice de produção intratecal de IgG (aumentado / não)
- Bandas oligoclonais de IgG e índice de produção intratecal de IgG, no LCR (presença / não)

- Tipo clínico inicial (LUBLIN; REINGOLD, 1996):

- Síndrome clínica isolada (CIS);
- EM com recorrências e remissões (EM- RR);
- EM Secundariamente progressiva (EM-SP); EM Progressiva desde o início (EM-PP ou em PR) .

- Curso clínico subsequente

- Síndrome clínica isolada (CIS) persistente; EM com recorrências e remissões (EM-RR);
- EM Secundariamente progressiva (EM-SP);
- EM Progressiva desde o início (EM-PP)

- Nominiais categóricas:

- Síndrome(s) clínica(s) de apresentação inicial (uma ou mais):

Tipo I - Fossa posterior tronco cerebral e/ou cerebelo

(0=nenhum sistema; 1=um sistema; 2=dois sistemas)

Tipo II - piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana (=tratos longos)

(0=nenhum sistema; 1= um sistema; 2= dois sistemas; 3 = três sistemas)

Tipo III - visual (0=não; 1=sim).

- Quantitativas discretas:

- número de surtos antes do diagnóstico de EM
- número total de surtos até última avaliação
- número de surtos antes de usar imunomodulador
- número de surtos após início de imunomodulador

4.3.2 Análise estatística

Software utilizado: **Statistical Data Analysis R (RKWard 0.5.3)**

(INSTITUTE FOR STATISTICS AND MATHEMATICS, 2011).

- Teste exato de Fisher: usado para testar significância estatística de uma diferença entre duas proporções (com um número pequeno de observações); significância definida para $p < 0,05$.

- Teste de normalidade de Shapiro-Wilk : ($p < 0,05$: rejeita hipótese de normalidade dos dados)

- Análise de sobrevida (de tempo até o evento) (análise de Kaplan–Meier) dos seguintes desfechos clínicos evolutivos dicotômicos: considerando as faixas etárias < 30 anos, 30 a 50 anos, e > 50 anos, análise do tempo até atingir EDSS 4, EDSS 6 e EDSS 7.

- Análise descritiva das variáveis: caracterização das distribuições e medidas de centralidade

- Representação gráfica dessas distribuições e medidas

- Medidas de frequência: estimativa de prevalência de EM no Ceará

- Análise comparativa das variáveis demográficas (ex: sexo, idade) e das variáveis de apresentação e evolução clínica entre esta série e outras séries de casos do Brasil e de regiões de latitude semelhante.

-Análise comparativa entre a evolução de paciente que usaram imunomodulador e os que não usaram;

-Verificar correlações entre evolução clínica desfavorável (EDSS \geq 6) ou evolução clínica favorável (EDSS \leq 2) e as variáveis:

- sistemas (ou grupos) acometidos inicialmente;
- idade de início;
- sexo;
- número total de surtos

Os 146 pacientes observados tiveram seus dados analisados segundo as variáveis: sexo; faixa etária; tipo clínico de EM; e sintomas dominantes. Utilizado teste de Fisher para testar significância estatística de uma diferença entre duas proporções (com um número pequeno de observações), fazendo correlações de acordo com a tabela 8 a seguir:

Tabela 8 - Correlações analisadas

	Sintomas	Sexo	Faixa etária	Tipo clínico
Sintomas		X	X	X
Sexo	X		X	X
Faixa etária	X	X		X
Tipo clínico	X	X	X	

Outros aspectos e variáveis relevantes, demográficos ou relacionados com a história natural desta amostra de casos de EM, são também analisados a saber:

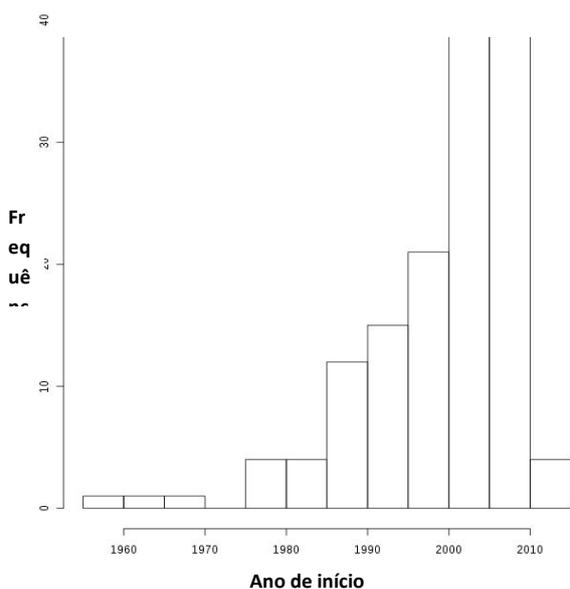
- idade de início dos sintomas
- cor da pele ou “etnia”, seguindo padrões do IBGE
- nível de escolaridade
- detalhes clínicos dos casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS): sintomas clínicos iniciais e sua frequência; tempo em anos para conversão de CIS em EM clinicamente definida (geralmente EM – RR)
- relevância, para o diagnóstico, dos exames de imagem por Ressonância Magnética (RM), Potenciais Evocados Visuais (PEV) e variáveis específicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) tais como presença de bandas oligoclonais de IgG ou alteração do índice de produção intratecal de IgG.
- óbitos.

5 RESULTADOS OBTIDOS, ANÁLISE ESTATÍSTICA E DISCUSSÃO

Esta série histórica e retrospectiva de 146 pacientes com Esclerose Múltipla incluiu casos da doença iniciados desde a década de 1960 até o início do ano 2011. **O gráfico 1** mostra que pelo menos 90 % dos casos observados, todavia, teve início após o ano de 1990; essa observação reflete a faixa etária dominante dos pacientes bem como um enorme aumento na eficiência diagnóstica e recrutamento de pacientes a partir de 1990, com surgimento e disponibilidade do diagnóstico por imagem por Ressonância Magnética e do tratamento com imunomoduladores disponibilizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

Gráfico 1 - Ano de início da doença

Histograma do ano de início da doença de 146 pacientes



Ano de início da doença de 146 pacientes

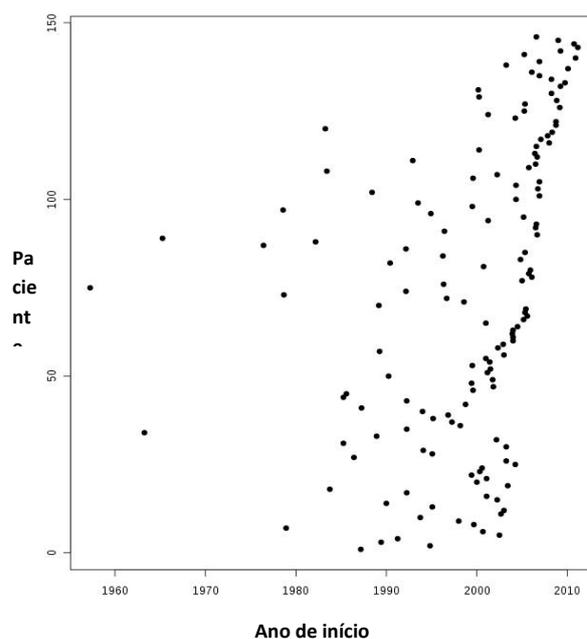
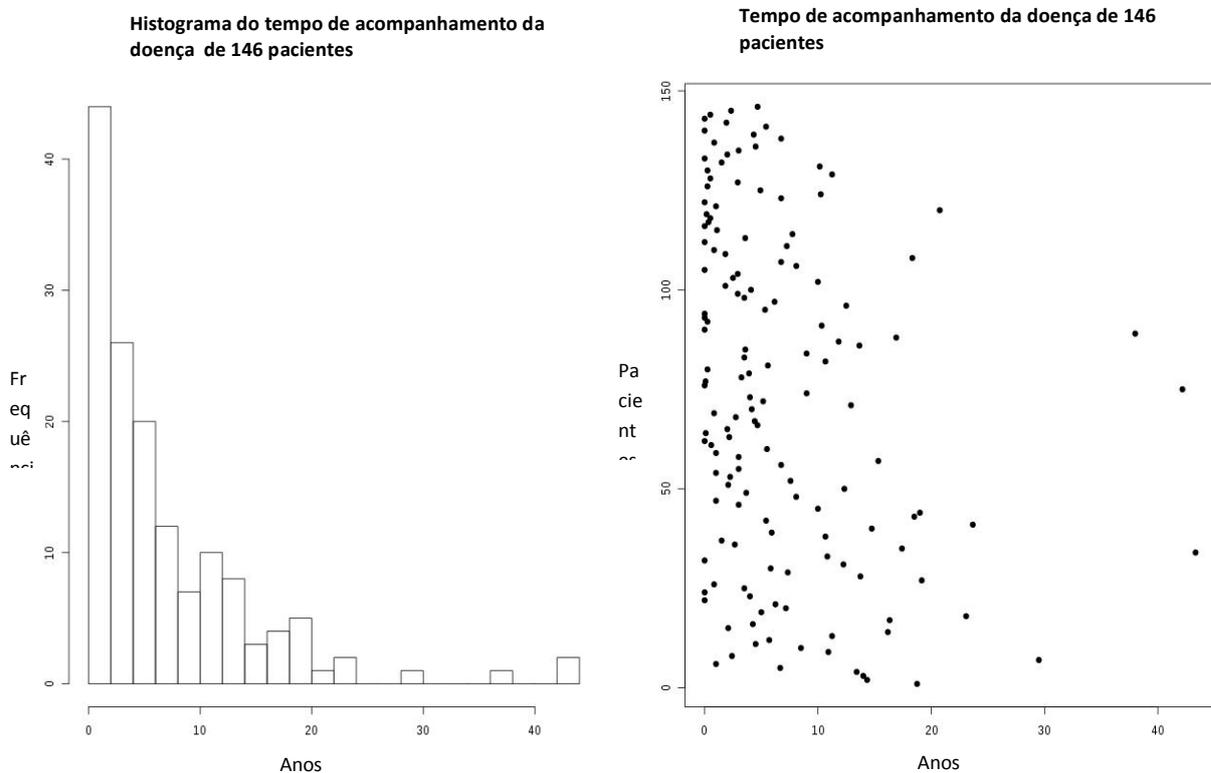


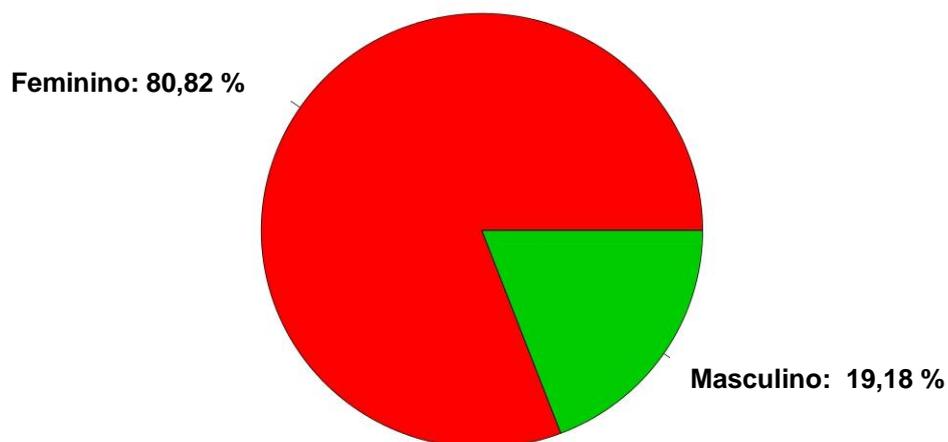
Gráfico 2 - Tempo de observação da doença

O gráfico 2 mostra que mais de 75 % dos casos foi acompanhado durante período de até 15 anos; há grande contingente de pacientes observados por até 5 anos (doença de início recente) e uma minoria de pacientes acompanhados por duas a quatro décadas.

5.1 Sexo, cor da pele ou “etnia”, nível de escolaridade

- Sexo e faixa etária

Há nítida predominância do sexo feminino (80,82% mulheres), tanto no início quanto na última análise da doença e observada em todas as faixas etárias (< 30 anos, 30 a 50 anos, > 50 anos) (Tabela 9) (Gráfico 3)

Gráfico 3 - Percentual dos pacientes por sexo**Tabela 9** - Percentual de pacientes no início e última análise da doença, distribuídos por faixa etária e sexo

Idade	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Inferior a 30	40,41 <i>23,29</i>	7,53 <i>4,11</i>	47,94 <i>27,40</i>
Entre 30 e 50	30,82 <i>38,04</i>	10,27 <i>11,64</i>	41,10 <i>50,68</i>
Superior a 50	9,59 <i>18,49</i>	1,37 <i>3,42</i>	10,96 <i>21,92</i>
Total	80,82 <i>80,82</i>	19,18 <i>19,18</i>	100,00 <i>100,00</i>

[Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*]

- Análise das correlações entre sexo e faixa etária no início da doença

Tabela 10 - P-valor do teste exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois

Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	<i>0,1966</i>	0,9999
Entre 30 e 50		–	0,4999
Superior a 50			–

A análise da tabela 10 baseada nos dados da Tabela 9, mostra, de modo mais relevante, ausência de diferença significativa entre os sexos, considerando as faixas etárias, no início da doença.

Embora sem significância estatística ($p=0,1966$; confiabilidade de 80,3%, no limite de 1 em 5, ou próxima a $p > 0,20$), merece comentário – em face da grande variabilidade da doença - a detecção de certa diferença entre os sexos, na faixa etária entre 30 e 50 anos, no início da doença; essa diferença pode guardar relação com a grande variabilidade de história natural da EM e com algumas possíveis peculiaridades dela no sexo masculino. A tabela 9, por exemplo, mostra que, no início da doença, a proporção feminino: masculino (F:M) é 5:1 na faixa etária de menos de 30 anos; na faixa etária entre 30 e 50 anos essa proporção F:M baixa para 3:1; na faixa etária acima de 50 anos a proporção F:M volta a aumentar.

- Análise das correlações entre sexo e faixa etária na última análise da doença

Tabela 11- P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias, na última análise da doença, dois a dois.

Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	0,3417	0,9999
Entre 30 e 50		–	0,4465
Superior a 50			–

Nenhuma diferença é observada entre os sexos, na última análise da doença, com respeito às três faixas etárias consideradas (Tabela 11).

- Sexo e sintomas

Os sintomas observados, em todas as suas variações e combinações, também se apresentam com nítido predomínio feminino (Tabela 12).

Observemos que o sexo masculino está pouco representado no grupo de sintomas da fossa posterior pura (grupo I); entre os homens há redução desde 1,37 % na análise inicial para zero na última análise (Tabela 12). O comprometimento da fossa posterior, nos homens, tende a ocorrer em associação com outros grupos de sintomas (ou seja, grupo $I \cap II$, grupo $I \cap III$ ou grupo $I \cap II \cap III$), refletindo doença mais disseminada nessa população minoritária.

Tabela 12 - Percentual de pacientes no início e última análise da doença, distribuídos por sintomas e sexo

Sintomas	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
<i>I</i>	4,11 <i>6,16</i>	1,37 <i>0,00</i>	5,48 <i>6,16</i>
<i>II</i>	32,19 <i>32,19</i>	6,16 <i>4,79</i>	38,36 <i>36,99</i>
<i>III</i>	18,49 <i>10,27</i>	2,74 <i>2,05</i>	21,23 <i>12,33</i>
<i>I ∩ II</i>	13,01 <i>17,81</i>	5,48 <i>7,53</i>	18,49 <i>25,34</i>
<i>I ∩ III</i>	4,79 <i>0,68</i>	0,68 <i>0,68</i>	5,48 <i>1,37</i>
<i>II ∩ III</i>	4,79 <i>6,16</i>	1,37 <i>2,05</i>	6,17 <i>8,22</i>
<i>I ∩ II ∩ III</i>	3,42 <i>7,53</i>	1,37 <i>2,05</i>	4,79 <i>9,59</i>
Total	80,82 <i>80,82</i>	19,18 <i>19,18</i>	100,00 <i>100,00</i>

[Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*]

Sintomas:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana

III = visual . \cap = interseção

- Análise das correlações entre sintomas e sexo, no início da doença

Tabela 13 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando sexo dos pacientes e comparando os grupos de sintomas no início da doença, dois a dois.

Sintomas	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>I ∩ II</i>	<i>I ∩ III</i>	<i>II ∩ III</i>	<i>I ∩ II ∩ III</i>
<i>I</i>	–	0,6169	0,5834	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
<i>II</i>		–	0,7641	<i>0,1612</i>	0,9999	0,6420	0,5952
<i>III</i>			–	<i>0,193</i>	0,9999	0,6016	0,3025
<i>I ∩ II</i>				–	0,6478	0,9999	0,9999
<i>I ∩ III</i>					–	0,9999	0,5692
<i>II ∩ III</i>						–	0,9999
<i>I ∩ II ∩ III</i>							–

Sintomas:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana

III = visual .

\cap = interseção

Na análise dos dados da tabela 12, com resultados na tabela 13, considerando sintomas por sexo, no início da doença, não se verifica diferença entre grupos.

- **Análise das correlações entre sintomas e sexo, na última análise da doença**

Tabela 14 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando sexo dos pacientes e comparando os grupos de sintomas na última análise da doença, dois a dois.

Sintomas	I	II	III	$I \cap II$	$I \cap III$	$II \cap III$	$I \cap II \cap III$
I	-	0,5799	0,5292	0,0889	0,1818	0,2286	0,2530
II		-	0,7031	0,0626	0,2675	0,3720	0,4183
III			-	0,3457	0,3684	0,6599	0,9999
$I \cap II$				-	0,5263	0,9999	0,7303
$I \cap III$					-	0,5055	0,4500
$II \cap III$						-	0,9999
$I \cap II \cap III$							-

Sintomas:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfíncteriana

III = visual .

\cap = interseção

Na análise (Tabela 14) dos dados da tabela 12, observa-se, na última análise da doença:

a) Com confiabilidade de 91,1 %, diferença não significativa ($p=0,0889$) entre sintomas grupo I (fossa posterior) e sintomas do grupo $I \cap II$ (fossa posterior + piramidal + sensitivo + esfíncteres); ou seja: grupo I \neq grupo $I \cap II$

b) Com confiabilidade 93,7 %, diferença não significativa ($p = 0,0626$) entre sintomas grupo II (piramidal + sensitivo + esfíncteres) e sintomas do grupo $I \cap II$ (fossa posterior + piramidal + sensitivo + esfíncteres), ou seja: grupo II \neq grupo $I \cap II$.

- **Sexo e tipos clínicos**

Com relação aos tipos clínicos de EM observa-se o mesmo predomínio de mulheres, com exceção das formas clínicas progressivas desde o início (definidas como EM-P); nessas formas a proporção mulher : homem é quase 1 :1 (Tabela 15).

Tabela 15 - Percentual de pacientes no início e última análise da doença, distribuídos por tipos clínicos e sexo

Tipos clínicos	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
CIS	43,15	8,90	52,05
	<i>8,22</i>	<i>2,05</i>	<i>10,27</i>
RR	30,14	6,16	36,30
	<i>52,05</i>	<i>10,27</i>	<i>62,33</i>
P	3,42	2,74	6,16
	<i>4,79</i>	<i>2,74</i>	<i>7,54</i>
SP	4,11	1,38	5,49
	<i>15,75</i>	<i>4,11</i>	<i>19,86</i>
Total	80,82	19,18	100,00
	<i>80,82</i>	<i>19,18</i>	<i>100,00</i>

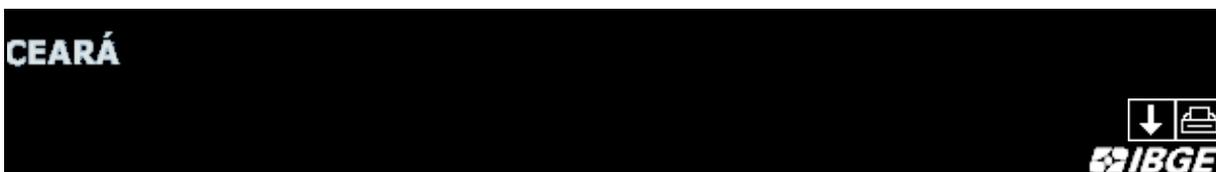
[Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*]

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada.
 RR = recorrente-remitente
 P = progressiva desde o início.
 SP = secundariamente progressiva

- Categorias étnico-raciais (Cor da pele e etnia)

Os dados e informações sobre cor da pele e etnia foram classificados pelos critérios do IBGE (2011b). Dados para o estado do Ceará:

Tabela16 - Resultados Preliminares do Universo do Censo - Demográfico 2010



Resultados Preliminares do Universo do Censo Demográfico 2010

População residente - Total	8.452.381	100 %
População residente - Cor ou raça - Branca	2.704.732	31,99
População residente - Cor ou raça - Preta	392.733	4,64
População residente - Cor ou raça - Parda	5.230.214	61,87
População residente - Cor ou raça - Amarela	105.307	1,24
População residente - Cor ou raça - Indígena	19.336	0,22
População residente - Cor ou raça - Sem declaração	59	

Fonte: IBGE, 2011

- A grande maioria (91,4 %) dos 146 pacientes observados nasceu no Estado do Ceará; os demais nasceram em diversos Estados do Sudeste e Norte do Brasil. Nenhum paciente nasceu ou teve infância fora do território brasileiro.
- A presente série é representada por 82,1 % de pardos e 17,9 % de brancos, havendo, portanto um percentual de pacientes pardos maior do que o IBGE relata no censo do Estado do Ceará (61,87 %). Nenhuma conclusão pode ser retirada dessa informação se considerarmos a natureza subjetiva da classificação por cor ou “raça” (PENA, 2008, 2011).

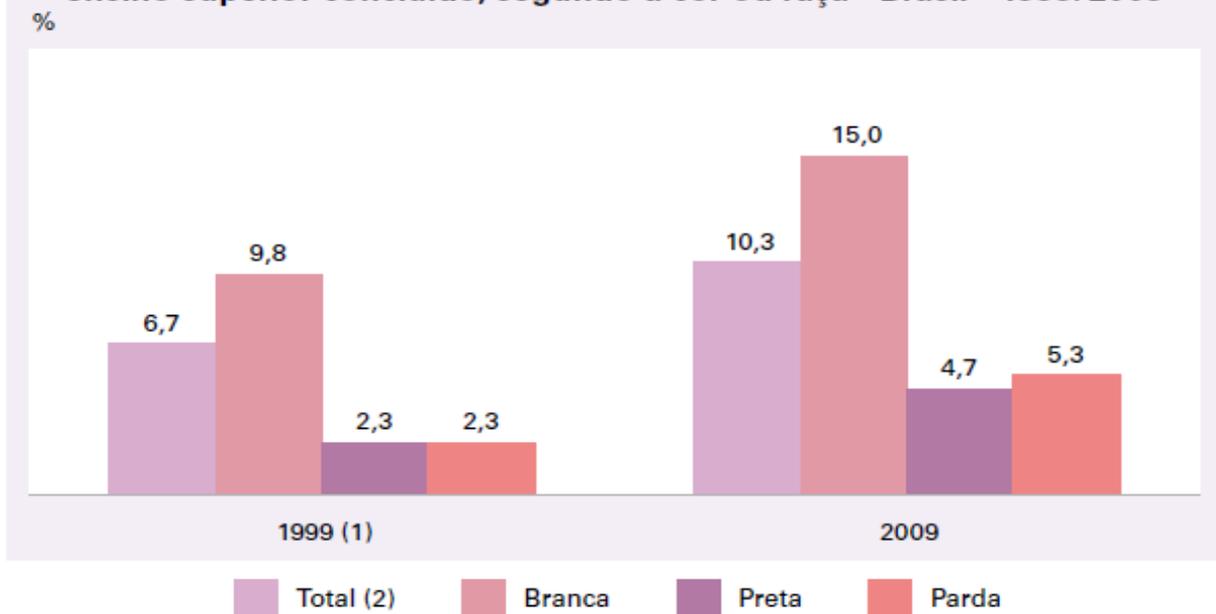
- Escolaridade:

Tabela 17 - Proporção da PEA com 11 anos de estudo e com mais de 11 anos de estudo, segundo os grupos de idade - Brasil - 2009

Grupos de Idade	Proporção da PEA (%)	
	11 anos de estudo	11 anos ou mais
18 a 24 anos	40,7	15,2
25 a 34 anos	34,9	21,1
35 a 49 anos	25,0	18,2
50 a 59 anos	15	15,1
60 ou mais anos	8,5	10,3

Fonte: IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2009.

Gráfico 4 - Proporção das pessoas de 25 anos ou mais de idade com ensino superior concluído, segundo a cor ou raça - Brasil - 1999/2009



Fonte: IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 1999/2009.

Nota: Excluídas as pessoas que frequentam escola.

(1) Excluída a população rural de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará e Amapá.

Número de pacientes com educação de nível superior (> 11 anos de escolaridade) neste estudo = 49 (33,5%). Essa proporção é, curiosamente, mais de duas vezes maior do que a proporção observada na população brasileira pelo IBGE ([Tabela 16, Gráfico 4](#)). Essa proporção anormalmente alta, em relação à população de origem, de pessoas com nível superior (universitário) de escolaridade tem duas interpretações possivelmente convergentes. Em primeiro lugar, pacientes com maior nível de escolaridade, e, portanto maior acesso a informações e atenção médica especializada, têm maiores chances de chegar ao – nem sempre fácil-diagnóstico de EM, e de aceitar seus desafios de prognóstico e terapêutica; cria-se, assim, um viés de seleção. Em segundo lugar, há argumentos epidemiológicos a favor de maior incidência de EM em populações com níveis sócio econômico, educacional e de higiene mais elevados (GIOVANNONI; EBERS, 2007). Segundo essa “hipótese da higiene” a exposição a uma variedade de agentes infecciosos cedo na vida fornece proteção contra EM, não porque EM seja causada por um micróbio específico, mas porque EM é uma reação autoimune deflagrada pela exposição a múltiplos micro-organismos, com o risco aumentando com a idade de infecção (FLEMING; COOK, 2006).

5.2 Faixa etária

O início da doença é definido, nesta série, de duas maneiras:

- 1) nas formas clínicas de EM recorrente – remitente (EM-RR) é convencionada a data do primeiro surto, sendo aceitas, para isso, evidências históricas e anamnésicas do surto;
- 2) nas formas progressivas desde o início é utilizada a data do início dos sintomas de progressão gradual, ou data de surto inaugural único seguido de progressão. A faixa etária de início da doença está representada no histograma dos gráficos 5 e 6:

Gráfico 5 - Histograma da idade de início da doença de 146 pacientes

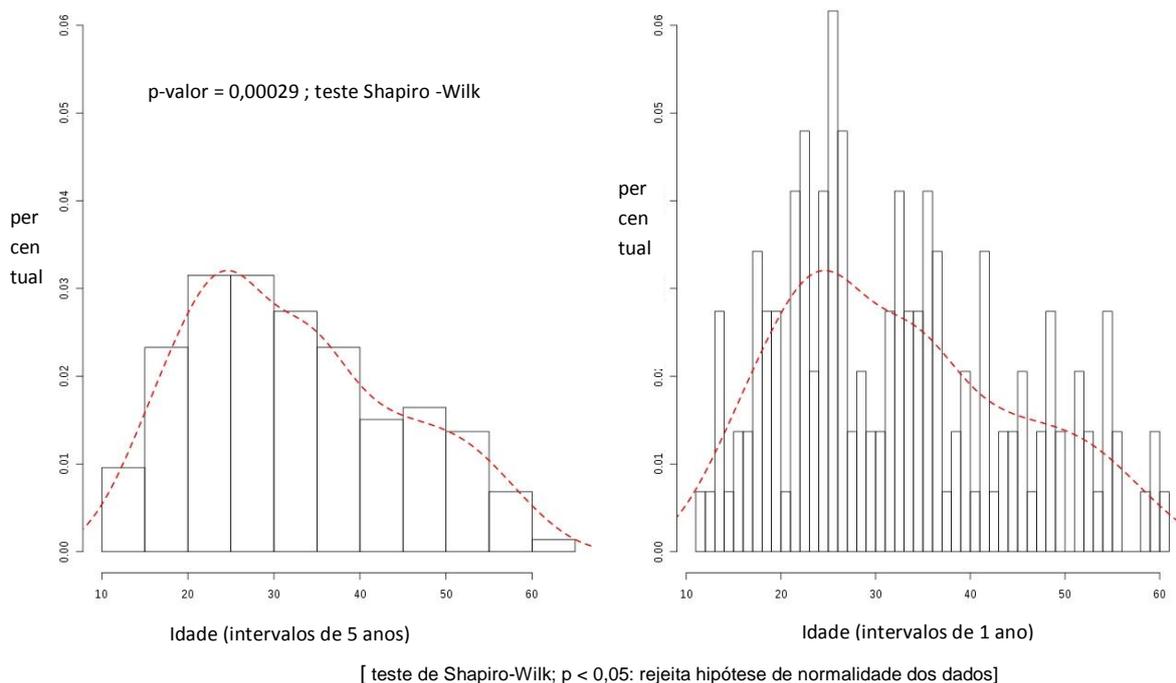
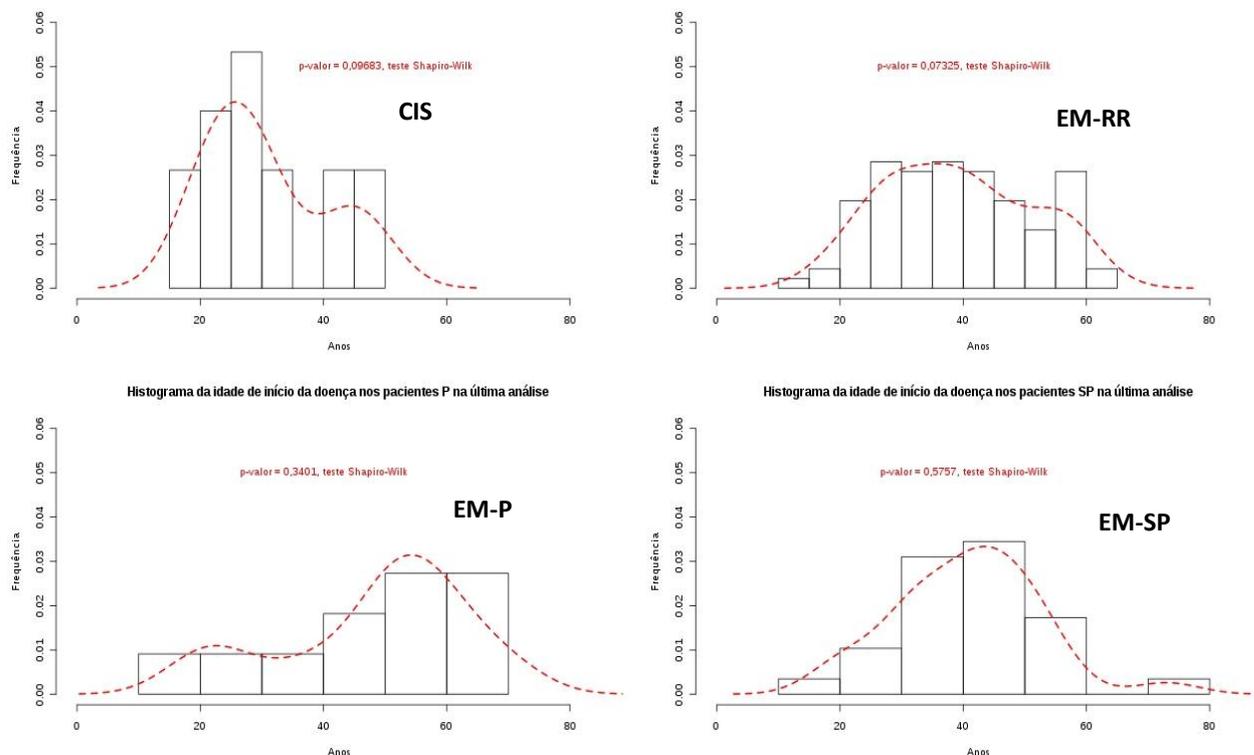
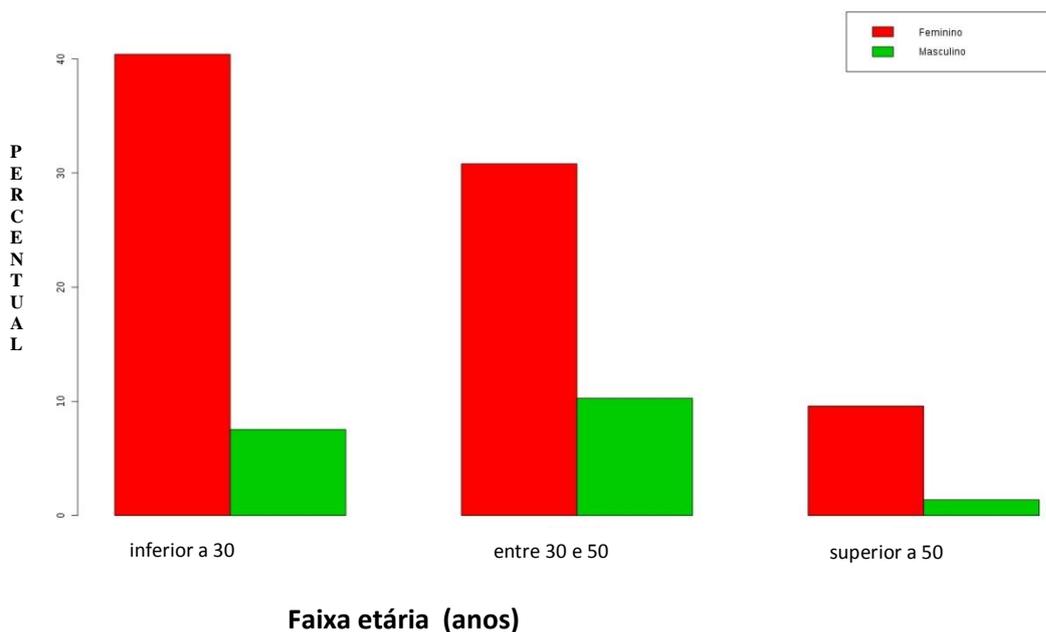


Gráfico 6 - Histograma da idade de início da doença, por tipo clínico na última análise



[teste de Shapiro-Wilk; $p < 0,05$: rejeita hipótese de normalidade dos dados]

Verificamos nos gráficos 5 e 6 a grosseira e superficial semelhança da distribuição das faixas etárias de início da doença com uma distribuição normal. Como ocorre com a maioria das variáveis fisiológicas e clínicas, a distribuição é regular, unimodal e assimétrica (uma média ± 2 desvios padrão não delimita os 95 % desejados) (ELVEBACK; GUILLIER; KEATING,1970). As faixas etárias de início das formas de EM progressivas desde o início (EM-P) e das formas secundariamente progressivas (EM-SP) “tendem” a uma distribuição “normal”, talvez pela mais longa duração de observação de tais casos, com menos eventos discrepantes (*outlying*).

Gráfico 7- Distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária no início da doença

Observa-se que metade dos pacientes tem sua doença iniciada entre 20 e 30 anos de idade e mais de 90 % entre 15 e 40 anos de idade. Esses dados estão distribuídos em uma curva grosseiramente em forma de sino, porém sem significativa tendência à normalidade ($p = 0,00029$, teste de Shapiro-Wilk; $p < 0,05$: rejeita hipótese de normalidade dos dados). Observa-se, também, semelhança com as observações da literatura, listadas a seguir:

a) das séries brasileiras: (CALLEGARO, 1989; LEITE *et al.*, 1990; PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 1990; CALLEGARO, *et al.*, 1992, 2001; TILBERY *et al.*, 1995; OLIVEIRA *et al.*, 1999; MOREIRA *et al.*, 2000; BRITO FERREIRA *et al.*, 2004; FRAGOSO; FIORE, 2005; JESUINO Jr.; CARNEIRO, 2009);

b) da literatura mundial: (MCALPINE; COMPSTON, 1952; WEINSHENKER; EBERS, 1987; WEINSHENKER *et al.*, 1991b, 1991c; CONFAVREUX; COMPSTON, 2006; CONFAVREUX; VUKUSIC, 2002, 2006; AMATO *et al.*, 1999; COTRELL *et al.*, 1999).

É evidente, portanto, que a EM, no nosso meio, parece ter comportamento biológico (idade de início) semelhante ao observado em populações e regiões distintas.

A [tabela 9](#) (faixa etária e sexo) indica que, entre as mulheres, a doença tem início predominantemente abaixo dos 30 anos de idade, ao passo que, entre os homens, há predomínio do início da doença entre 30 e 50 anos. Essa peculiaridade - a saber, as mulheres

começariam a doença um pouco mais jovens que os homens - tem sido observada na literatura mundial (MÜLLER, 1949,1951; MCALPINE, 1961; HADER *et al.*, 1988); nas séries de Israel essa diferença é ainda mais acentuada, parecendo que a relação F:M diminuiria à medida que aumenta a idade de início (LEIBOWITZ; ALTER, 1970). Muitos autores, todavia, são da opinião de que o gênero não tem impacto significativo sobre a idade de início da EM (MCALPINE; COMPSTON, 1952; PANELIUS, 1969). Na importante série de Lyon, França, por exemplo, a idade média do início da EM foi maior em mulheres (32,6 anos) do que em homens (29,4 anos), com uma incidência significativamente maior da doença em mulheres com 40 ou mais anos de idade no início da doença (CONFAVREUX; AIMARD; DEVIC,1980).

- Na tabela 18 e gráfico 7, se considerarmos os valores percentuais relacionados ao início da doença, verificamos que a razão feminino: masculino (F:M) é 5,3 para a faixa etária inferior a 30 anos, decresce até 3,00 para a faixa entre 30 e 50 anos, subindo novamente para 7,0 na faixa superior a 50 anos; na faixa etária de 30 a 50 anos, observa-se, portanto, um relativo aumento da proporção de casos novos de EM em homens. Essa diferença, sem significância estatística ($p=0,1966$), é encontrada na análise da tabela 19.

Tabela 18 - Percentual de pacientes no início da doença, distribuídos por sexo e faixa etária

Idade	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Inferior a 30	40,41	7,53	47,94
Entre 30 e 50	30,82	10,27	41,10
Superior a 50	9,59	1,37	10,96
Total	80,82	19,18	100

Tabela 19 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois.

Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	0,1966	0,9999
Entre 30 e 50		–	0,4999
Superior a 50			–

Na tabela 9 observa-se que, na última análise, em comparação com a análise do início da doença, ocorre redução (entre homens e mulheres) dos percentuais de casos na faixa

de idade inferior a 30 anos; em contraste, ocorre nítido aumento desses percentuais nas faixas etárias com 30 anos ou mais. Essa informação parece meramente refletir avanço da faixa etária do conjunto de pacientes acompanhados por períodos que variam desde poucos anos até três décadas.

-Faixa etária e tipo clínico

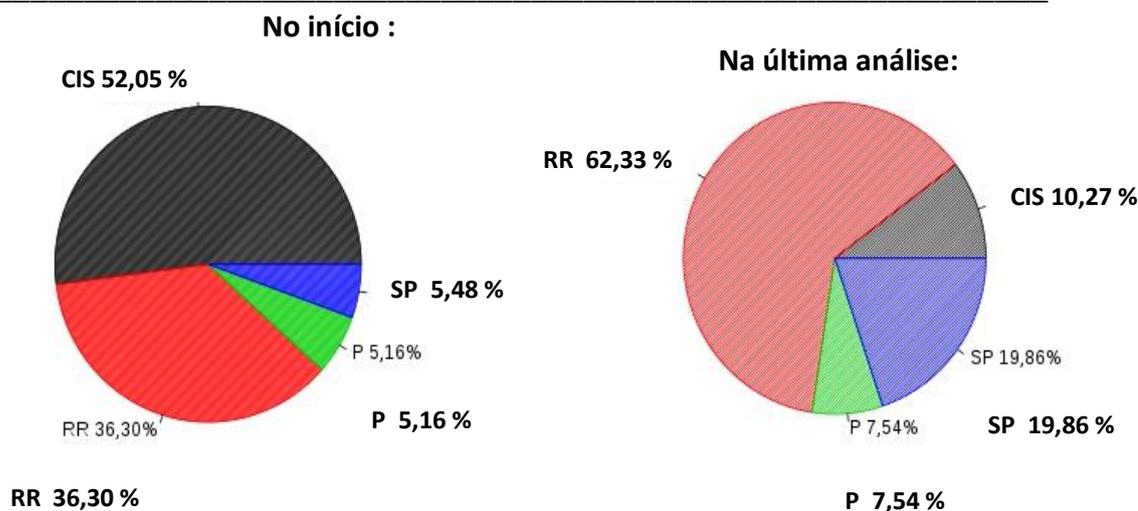
Tabela 20 - Percentual de pacientes no início e última análise da doença, distribuídos por tipo clínico e faixa etária

Tipos Clínicos	Faixa etária			Total
	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50	
CIS	26,71 <i>6,16</i>	18,49 <i>4,11</i>	6,85 <i>0,00</i>	52,05 <i>10,27</i>
RR	16,44 <i>17,12</i>	17,12 <i>31,51</i>	2,74 <i>13,70</i>	36,30 <i>62,33</i>
P	2,05 <i>1,37</i>	2,74 <i>2,05</i>	1,37 <i>4,11</i>	6,16 <i>7,54</i>
SP	2,74 <i>2,74</i>	2,74 <i>13,01</i>	0,00 <i>4,11</i>	5,49 <i>19,86</i>
Total	47,94 <i>27,40</i>	41,10 <i>50,68</i>	10,96 <i>21,92</i>	100,00 <i>100,00</i>

Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Gráfico 8 - Percentual dos tipos clínicos:



Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

A tabela 20 e o gráfico 8 demonstram que ocorreu, entre as avaliações inicial e última, grande redução da proporção de pacientes com Síndrome Clínica Isolada (CIS), *pari*

passu com grande aumento das proporções de casos da forma recorrente-remitente de EM (EM-RR). Isso demonstra conversão de CIS para EM-CD (EM clinicamente definida), o que geralmente se dá pela superveniência de um segundo surto (conversão de CIS para EM-RR) e, menos comumente, por progressão secundária ou primária (conversão de CIS para EM-SP ou de CIS para EM-P).

- Faixa etária e sintomas

Observando a tabela 21 e o gráfico 9 várias informações são evidentes. Em primeiro lugar, o conjunto isolado de sintomas mais comum no início da doença, em todas as faixas etárias, é decorrente do comprometimento de tratos longos do SNC (Grupo II: piramidal e/ou/sensitiva e/ou disfunção esfinteriana).

Deve ser destacada a maior frequência, em todas as faixas etárias e já no início da doença, dos sintomas do Grupo II (piramidal e/ou/sensitiva e/ou disfunção esfinteriana), isoladamente (como visto acima) ou em associação com outros grupos de sintomas. No exame inicial 67,8% dos pacientes apresentam distúrbios piramidais e/ou sensitivos e/ou esfinterianos, isolados ou em associação com outros sintomas. A associação mais comum do Grupo II ocorre (em 18,49%) com os sintomas do Grupo I (Grupo I \cap Grupo II), por acometimento do tronco cerebral ou cerebelo, na fossa posterior do crânio; nessa localização, por proximidade anatômica, ocorre também frequente lesão das vias ascendentes (somestésicas aferentes) ou descendentes (motoras).

Já na última análise da doença (análise evolutiva), em alguns casos realizada duas a três décadas após o início (gráfico 2), observa-se ainda maior percentual de sintomas do grupo II (piramidal e/ou sensitivo e/ou distúrbio esfinteriano). Sintomas piramidais e/ou sensitivos e/ ou distúrbio esfinteriano, Isolados (Grupo II) ou em associação com outros grupos de sintomas, são observados em 80,14 % dos pacientes, na última análise da doença. Aqui também, mais até que na avaliação inicial, a associação mais comum (25,34 % dos casos) é com sintomas de acometimento do grupo I (fossa posterior) ou seja, Grupo I \cap Grupo II.

Tabela 21 - Percentual de pacientes no início e na última análise da doença, distribuídos por Sintomas e Faixa Etária

Sintomas	Faixa etária			Total
	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50	
<i>I</i>	1,37 <i>2,05</i>	3,42 <i>2,74</i>	0,68 <i>1,37</i>	5,48 <i>6,16</i>
<i>II</i>	17,12 <i>7,53</i>	17,81 <i>19,86</i>	3,42 <i>9,59</i>	38,36 <i>36,99</i>
<i>III</i>	13,70 <i>4,79</i>	5,48 <i>6,16</i>	2,05 <i>1,37</i>	21,23 <i>12,33</i>
<i>I ∩ II</i>	8,22 <i>8,22</i>	7,53 <i>10,96</i>	2,74 <i>6,16</i>	18,49 <i>25,34</i>
<i>I ∩ III</i>	2,05 <i>0,00</i>	2,74 <i>0,68</i>	0,68 <i>0,68</i>	5,48 <i>1,37</i>
<i>II ∩ III</i>	4,11 <i>2,05</i>	1,37 <i>5,48</i>	0,68 <i>0,68</i>	6,17 <i>8,22</i>
<i>I ∩ II ∩ III</i>	1,37 <i>2,74</i>	2,74 <i>4,79</i>	0,68 <i>2,05</i>	4,79 <i>9,59</i>
Total	47,94 <i>27,40</i>	41,10 <i>50,68</i>	10,96 <i>21,92</i>	100,00 <i>100,00</i>

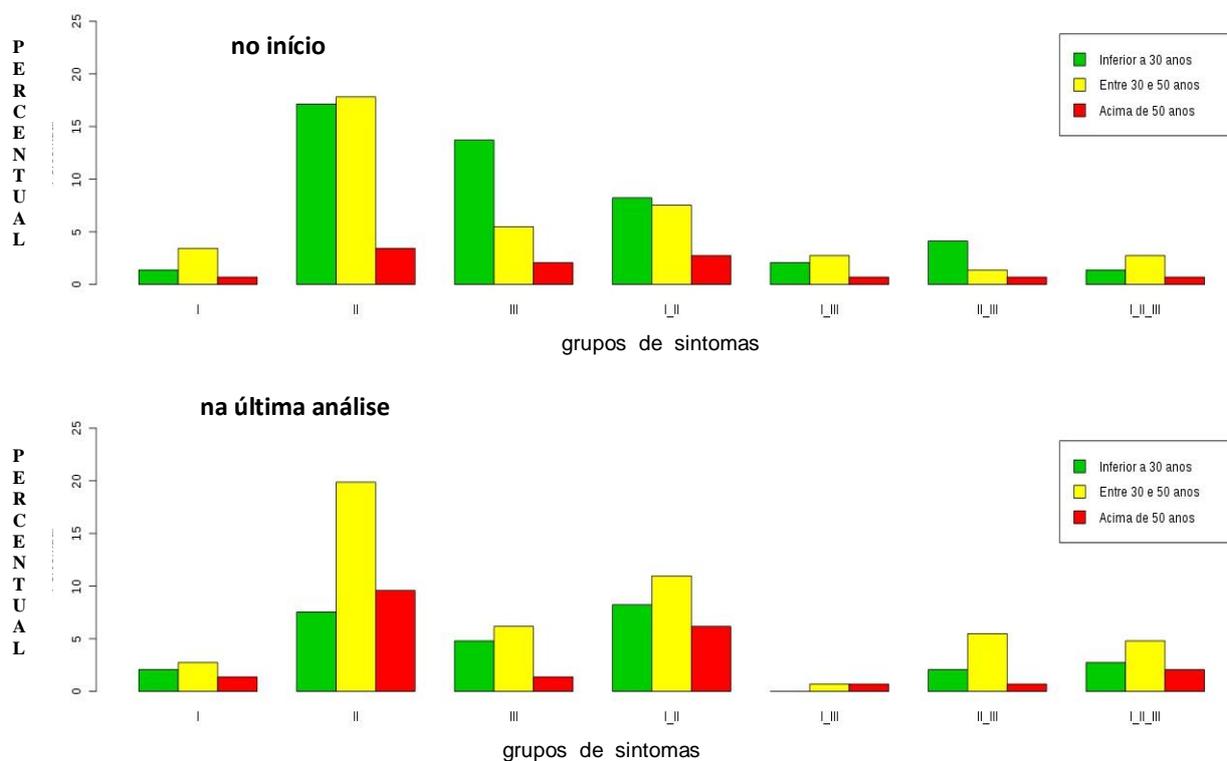
Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*.

Legenda: *I* = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana

III = visual ; \cap = interseção

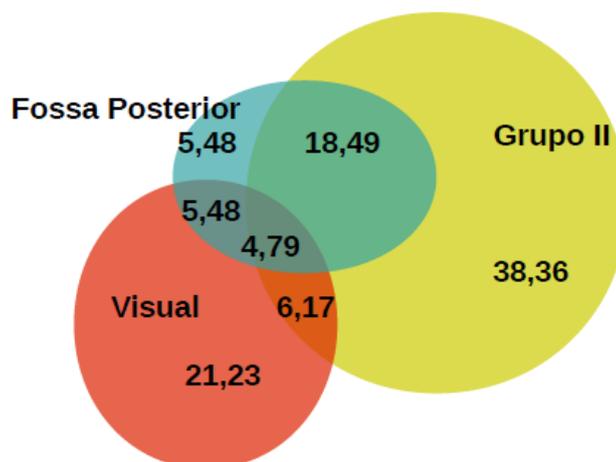
Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes por **faixa etária** e **sintomas** no **início** e na **última** análise da doença



Legenda: Grupos de Sintomas : I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)
 II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana;
 III = visual; $I_{II} = I \cap II$; $I_{III} = I \cap III$
 $II_{III} = II \cap III$;
 $I_{II_{III}} = I \cap II \cap III$
 $\cap = _ =$ interseção

- Análise das correlações entre sintomas e faixa etária no início da doença

Gráfico 10 - Percentual dos grupos de **sintomas** no **início** da doença



Legenda: Grupo II = piramidal e/ou sensitiva e/ou esfinteriana

Tabela 22 - P-valor do teste exato de Fisher, considerando a faixa etária no início da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois

Sintomas	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	$I \cap II$	$I \cap III$	$II \cap III$	$I \cap II \cap III$
<i>I</i>	–	0,4493	0,0935	0,6536	0,9999	0,2179	0,9999
<i>II</i>		–	0,1381	0,7498	0,8732	0,3577	0,5975
<i>III</i>			–	0,3146	0,3503	0,9999	0,1528
$I \cap II$				–	0,9999	0,6607	0,8460
$I \cap III$					–	0,6372	0,9999
$II \cap III$						–	0,4983
$I \cap II \cap III$							–

Legenda: \cap = interseção

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana ;

III = visual

Tabela 23 - P-valor do teste exato de Fisher, considerando o grupo de sintomas e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois

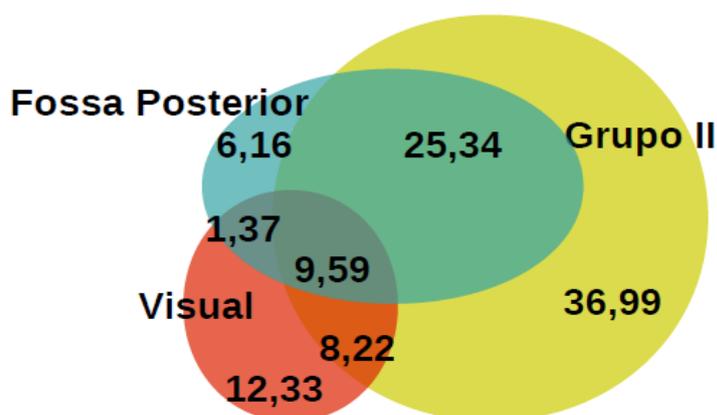
Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	0,2003	0,7637
Entre 30 e 50		–	0,9370
Superior a 50			–

Tomando isoladamente os dados de sintomas e faixa etária do **início** da doença (tabela 21 e gráfico 10) verificamos, na tabela 22, diferença não significativa ($p=0,0935$), para todas as faixas etárias, entre os sintomas do grupo I (fossa posterior) e os do Grupo III (sintomas visuais). É curioso observar, no entanto, o que já se conhece da prática médica: que é mais comum a apresentação inaugural de EM com sintomas visuais (mormente Neurite Óptica) do que com comprometimento de estruturas da fossa posterior. Nessa última situação, cabe fazer complexo diagnóstico diferencial com: Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM), Doença de Behçet, Neuro-sarcoidose, Linfoma primário do SNC, Glioma pontino, Neuromielite óptica etc.

Não se demonstra correlação entre faixa etária e sintomas de início da EM; em outras palavras, não existe uma síndrome clínica mais típica de alguma faixa etária (Tabela 23).

- Estudo das correlações entre sintomas e faixa etária na última análise da doença:

Gráfico 11- Percentual dos grupos de sintomas na última análise da doença



Legenda: Grupo II = piramidal e/ou sensitiva e/ou esfinteriana

Tabela 24 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando a faixa etária na última análise da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois

Sintomas	I	II	III	I ∩ II	I ∩ III	II ∩ III	I ∩ II ∩ III
I	–	0,6452	0,7400	0,9999	0,9999	0,5756	0,9999
II		–	0,2236	0,3997	0,9999	0,4781	0,8507
III			–	0,5297	0,3947	0,7502	0,7978
I ∩ II				–	0,7247	0,3508	0,9999
I ∩ III					–	0,3077	0,9999
II ∩ III						–	0,7512
I ∩ II ∩ III							–

Legenda:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)
 II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana ;
 III = visual ∩ = interseção

Tabela 25 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o grupo de sintomas na última análise da doença e comparando as faixas etárias dois a dois

Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	0,7811	0,5636
Entre 30 e 50		–	0,7674
Superior a 50			–

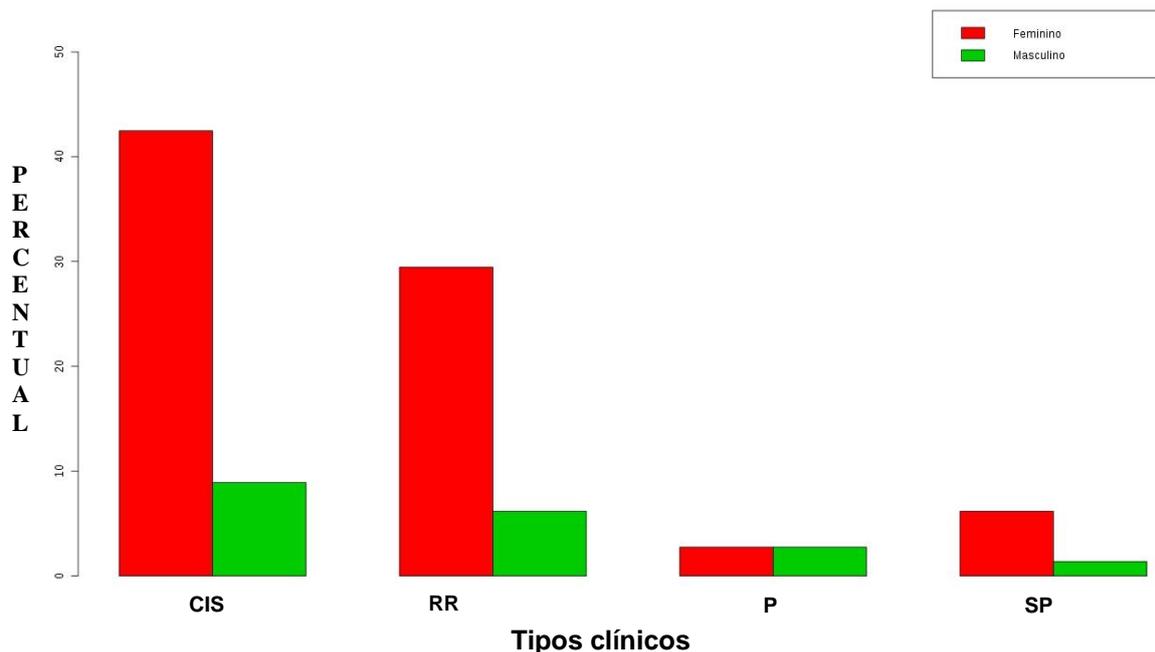
- As tabelas 24 e 25 deixam clara a ausência de correlações entre sintomas e faixa etária na última análise da doença.
- Merece destaque a observação de que o complexo de sintomas do grupo $I \cap III$ (fossa posterior + visual) não mais é observado, na última análise da doença, na faixa etária inferior a 30 anos (tabela 21); essa mesma associação de sintomas do grupo $I \cap III$ está presente na primeira análise da doença, na qual se constata que, nessa amostra do estudo, os sintomas do grupo $I \cap III$ são quatro vezes menos frequentes na última análise (1,37 %) do que na análise inicial (5,48 %). Esses dados significam que, com a evolução da doença (novos surtos e/ou progressão), outros sintomas se associam, determinando mudança de classificação de grupo de sintomas (de $I \cap II$ para algum outro), donde a redução do percentual total; o próprio avançar da idade contribuirá também para o desaparecimento do grupo de pacientes com faixa de idade menor que 30 anos.

5.3 Tipos clínicos de EM

5.3.1 Tipo clínico de EM e sexo

Na tabela 15 observamos que todos os tipos clínicos de EM são mais comuns nas mulheres, com exceção das formas clínicas progressivas desde o início (definidas como EM-P): na EM progressiva desde o início a proporção mulher: homem é quase 1:1. Chama a atenção nessa tabela o fato de que os percentuais de casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS) na avaliação final (avaliação evolutiva) são 5 vezes menores do que na avaliação inicial. Por outro lado, todas as outras formas clínicas (EM-RR, EM-SP e EM-P) têm seus percentuais nitidamente aumentados na avaliação final. Isso significa, certamente, mudança evolutiva de status clínico de casos, de sorte que a maioria dos casos inicialmente classificados como CIS assumem, na avaliação final (evolutiva) a condição de EM clinicamente definida, principalmente na forma de EM-RR; dado o longo tempo de evolução de muitos casos, alguns evoluem para a forma EM-SP.

a) Análise estatística das correlações entre tipos clínicos de EM e sexo no início da doença

Gráfico 12- Distribuição dos pacientes por sexo e tipos clínicos no início da doença

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Tabela 26 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando os tipos clínicos no início da doença dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,9999	<i>0,0741</i>	0,6288
RR		–	<i>0,0823</i>	0,6269
P			–	0,6199
SP				–

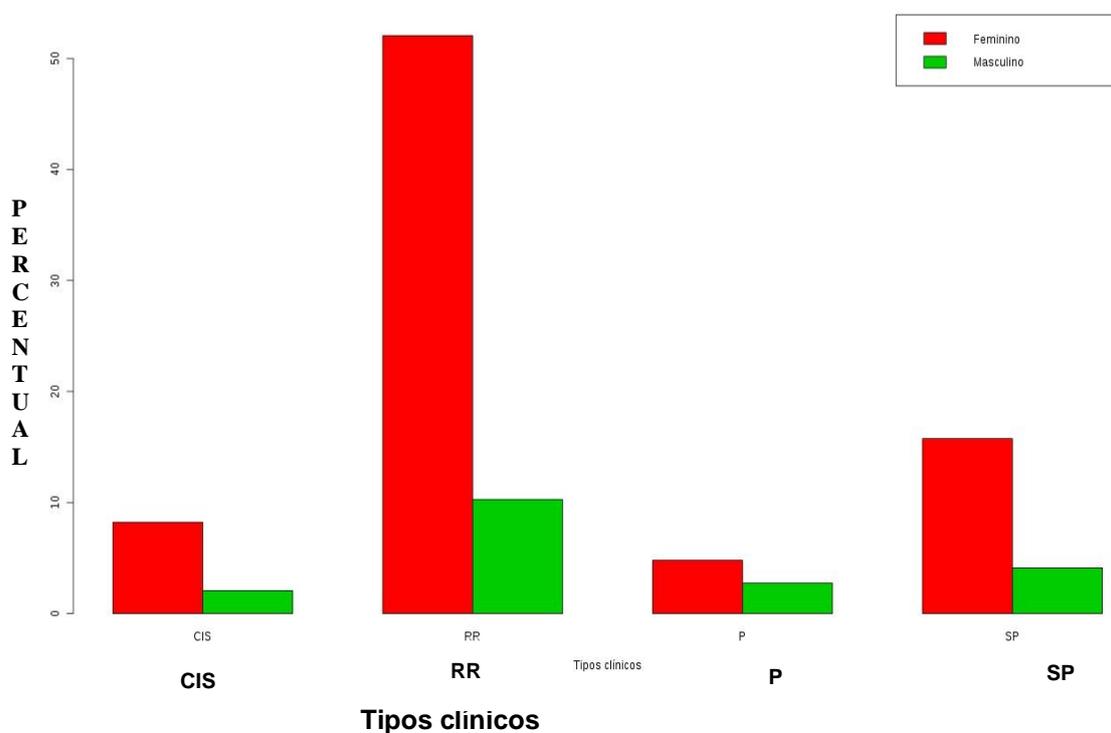
Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

A tabela 26, baseada nos dados da Tabela 15, ilustrada no gráfico 12, mostra que, considerando tipos clínicos e sexo, no início da doença, há diferença não significativa ($p = 0,0741$) entre as formas clínicas CIS (Síndrome Clínica Isolada) e as formas EM-P (EM progressiva desde o início, com ou sem surtos); diferença sem significado estatístico e de magnitude similar ($p = 0,0823$) é também observada entre as formas clínicas EM-P (EM progressiva desde o início, com ou sem surtos) e a forma EM-RR (EM recorrente – remitente). Sem embargo do pequeno número de casos desta série, a verificação da

singularidade da EM progressiva, desde seu início, em comparação com outras formas clínicas, reforça a noção vigente de que as formas de EM progressivas desde o início teriam comportamento imunopatogênico distinto das formas inicialmente recorrentes-remitentes da doença (MCFARLAND; MARTIN, 2007).

b) Análise das correlações entre tipos clínicos de EM e sexo, na última análise da doença:

Gráfico 13 - Distribuição dos pacientes por sexo e tipos clínicos na última análise da doença



Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Tabela 27 - P-valor do Teste Exato de Fisher, considerando o sexo dos pacientes e comparando os tipos clínicos na última análise da doença, dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,7167	0,4065	0,9999
RR		–	0,1200	0,5850
P			–	0,4177
SP				–

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

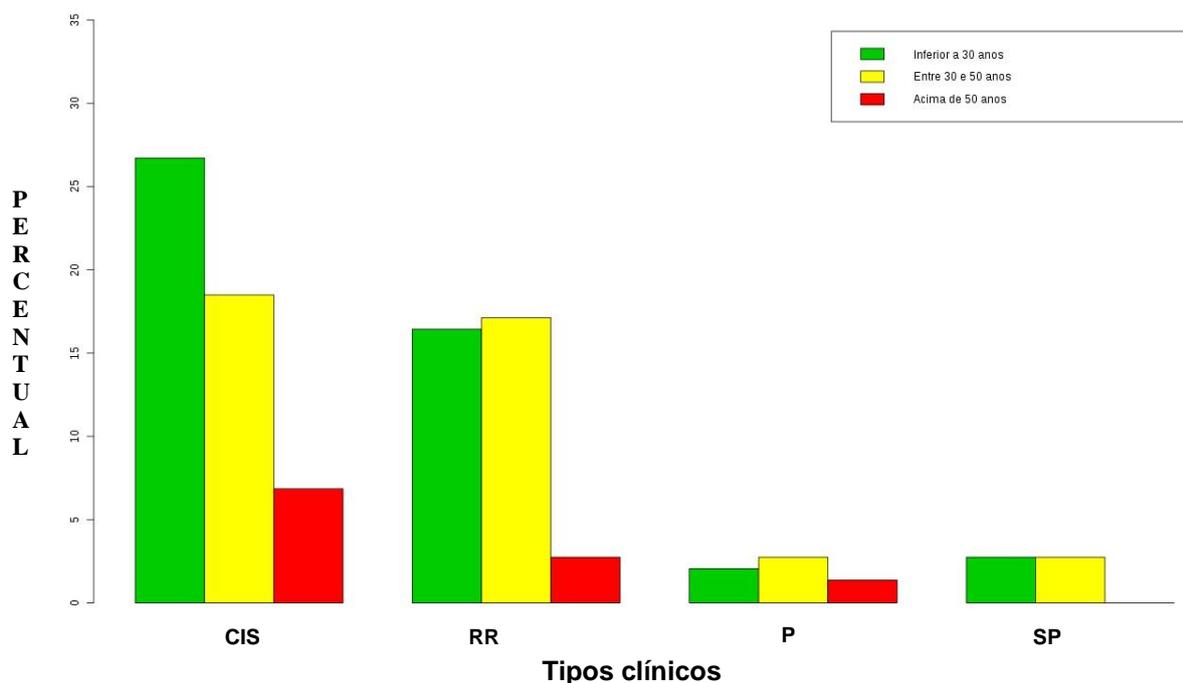
A análise de dados da tabela 15, ilustrada no Gráfico 13, é mostrada na tabela 27, na qual se observa diferença não significativa ($p = 0,1200$; confiabilidade de 88 %) entre as formas EM-RR e EM-P, considerando o sexo; isso se deve, tão somente, à transferência das formas CIS para esses outros tipos clínicos (conversão de CIS para EM Clinicamente Definida).

5.3.2 Tipo Clínico de EM e faixa etária

Na tabela 18 e no Gráfico 8 observa-se que 47,94 % dos casos tem início antes dos 30 anos de idade, 41,1 % entre 30 e 50 anos e apenas 10,96 % após os 50 anos de idade. O histograma do gráfico 7 ilustra essas proporções.

a) **Análise das correlações entre tipos clínicos de EM e faixa etária, no início da doença:**

Gráfico 14 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e tipos clínicos, no início da doença



Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Tabela 28 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando a faixa etária no início da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,3455	0,5057	0,6708
RR		–	0,3677	0,9999
P			–	0,6372
SP				–

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

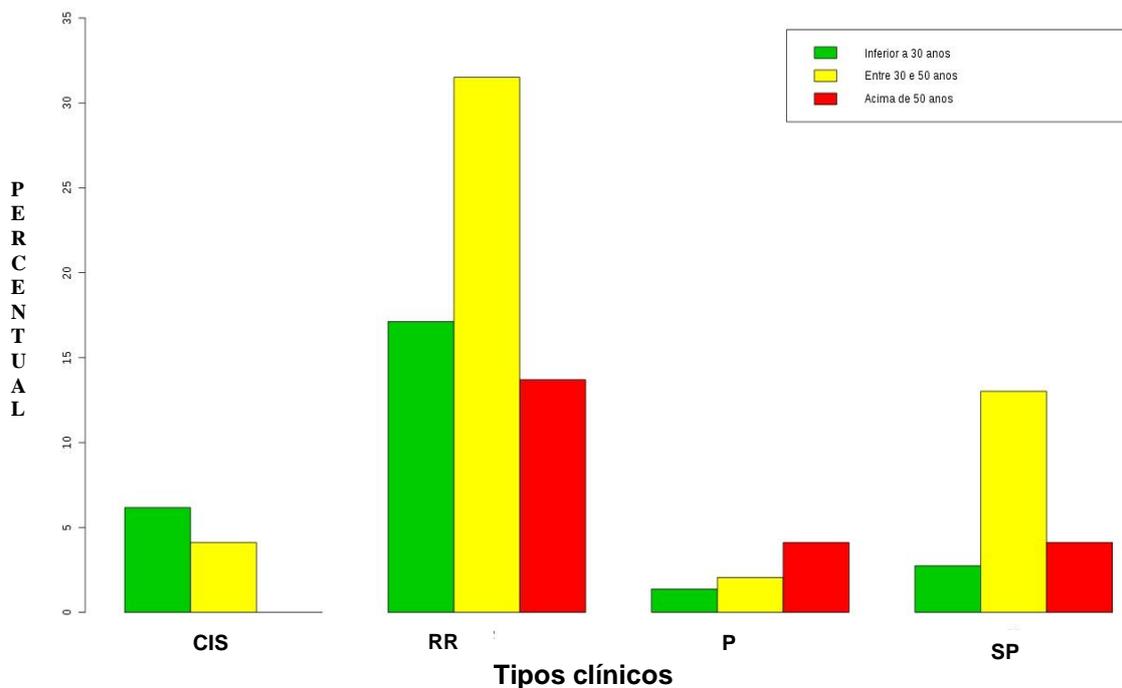
Tabela 29 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os tipos clínicos e comparando as faixas etárias no início da doença, dois a dois

Idade	Inferior a 30	Entre 30 e 50	Superior a 50
Inferior a 30	–	0,6510	0,4318
Entre 30 e 50		–	0,3855
Superior a 50			–

As análises das tabelas 28 e 29, baseadas nos dados da tabela 5.9, mostram ausência de diferença entre tipos clínicos de EM por faixa etária de início da doença.

b) Análise das correlações entre tipos clínicos de EM e faixa etária, na última análise da doença:

Gráfico 15 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e tipos clínicos, na última análise da doença



Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Tabela 30 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando a faixa etária na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,0168	0,0038	0,0034
RR		–	0,1141	0,2802
P			–	0,0470
SP				–

Legenda: CIS = Síndrome Clínica Isolada; RR = recorrente – remitente
P = progressiva desde o início; SP = secundariamente progressiva

Na tabela 30, baseada nos dados da tabela 20, ilustrados no histograma do gráfico 15, considerando a faixa etária na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois, verificamos haver diferença significativa entre CIS e EM-RR ($p = 0,0168$), entre CIS e EM-P ($p=0,0038$), entre CIS e EM-SP ($p = 0,0034$); e entre EM-P (EM progressiva desde o início) e EM-SP ($p=0,0470$). Essa análise estatística corrobora a “migração” (ou

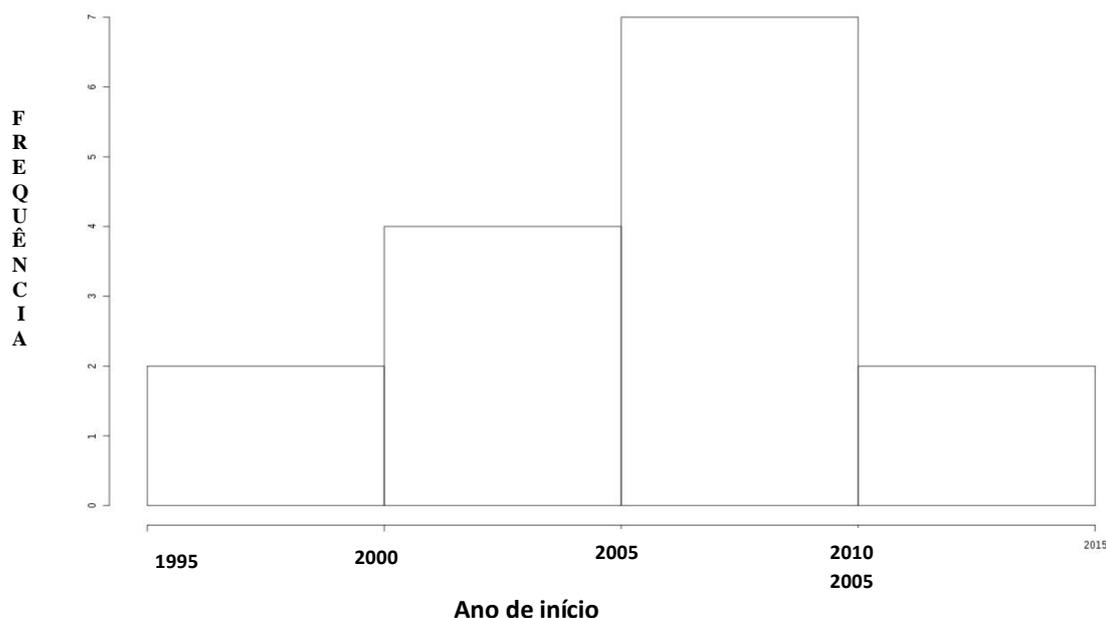
conversão) da maioria dos casos de CIS para todas as outras categorias de EM clinicamente definida, a saber, EM-RR, EM-SP e EM-P. A diferença significativa observada entre as duas formas de EM progressiva [EM progressiva desde o início (EM-P) e EM secundariamente progressiva (EM-SP)] se relaciona, certamente com a natureza provavelmente distinta e mais agressiva da patogênese da Esclerose Múltipla progressiva desde o início (EM-P), em comparação com a EM-SP, a qual representa uma fase tardia (geralmente após vários anos) e predominantemente degenerativa da EM-RR (GOODIN, 2009).

5.3.3 Análise dos casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS) e sua evolução

Dados na tabela 20 e gráfico 8. Pacientes inicialmente com CIS: N = 76. Todos esses pacientes foram incluídos a partir de 1996, refletindo o conceito recente de Síndrome Clínica Isolada (Gráfico 16).

- Pacientes com CIS que evoluíram para EM clinicamente- definida: N = 61 (80,2 %).
- Continuaram classificados como CIS: 15 (19,74 %).

Gráfico 16 - Histograma do ano de início da doença nos pacientes que continuam na categoria CIS na última análise da doença



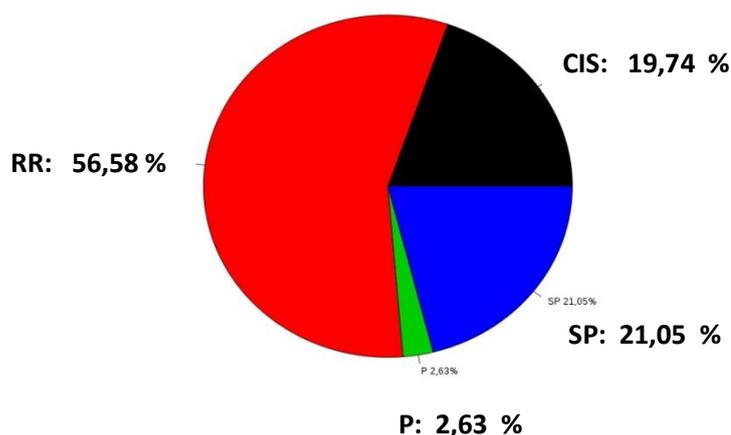
Evolução dos casos de CIS com conversão para alguma forma de EM clinicamente definida : 43 (56,58%) passaram a EM-RR;

2 (2,63 %) passaram a EM-P;

16 (21,05 %) passaram a EM-SP .

Observação importante: os casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS) são, como mostra o gráfico 16 acima, de diagnóstico e início de sintomas recentes, a maioria nos últimos 5 anos, alguns observados por poucos anos ou menos; assim, alguns casos de CIS sem conversão, representam, apenas, casos ainda sem tempo de evolução adequado.

Gráfico 17 - Tipos clínicos, na última análise, de pacientes inicialmente classificados na categoria CIS :



Foram estudados os pacientes com CIS na primeira análise, com CIS na última análise e com EM definida na última análise. Buscou-se detectar algum padrão de sintomas ou síndrome clínica que, se presente na CIS, prognosticaria conversão ou não conversão.

Tabela 31 - Percentual dos pacientes que originalmente foram classificados como CIS e na última análise eram CIS (CIS-CIS) ou EM definida (CIS – EM), por sintomas iniciais:

Desenvolvimento	I	II	III	$I \cap II$	$I \cap III$	$II \cap III$	$I \cap II \cap III$	Total
CIS	1,27	6,33	3,80	3,80	0,00	1,27	2,53	19,00
EM definida	7,59	27,85	8,86	20,25	2,53	8,86	5,06	81,00
Total	8,86	34,18	12,66	24,05	2,53	10,13	7,59	100,00

Aplicando o teste Exato de Fisher obtemos um valor-p de 0,9042, permitindo-nos concluir que os sintomas iniciais nos pacientes CIS – CIS e CIS – EM não são estatisticamente diferentes, ou seja, não se identifica uma síndrome clínica isolada de valor prognóstico peculiar.

5.3.4 Análise dos casos de EM-RR e sua evolução

- EM-RR no início : N = 53

- Destes 53 casos, na última análise:

N = 48 (90,5 %) continuaram EM-RR; N = 5 (9,4 %) passaram a EM-SP.

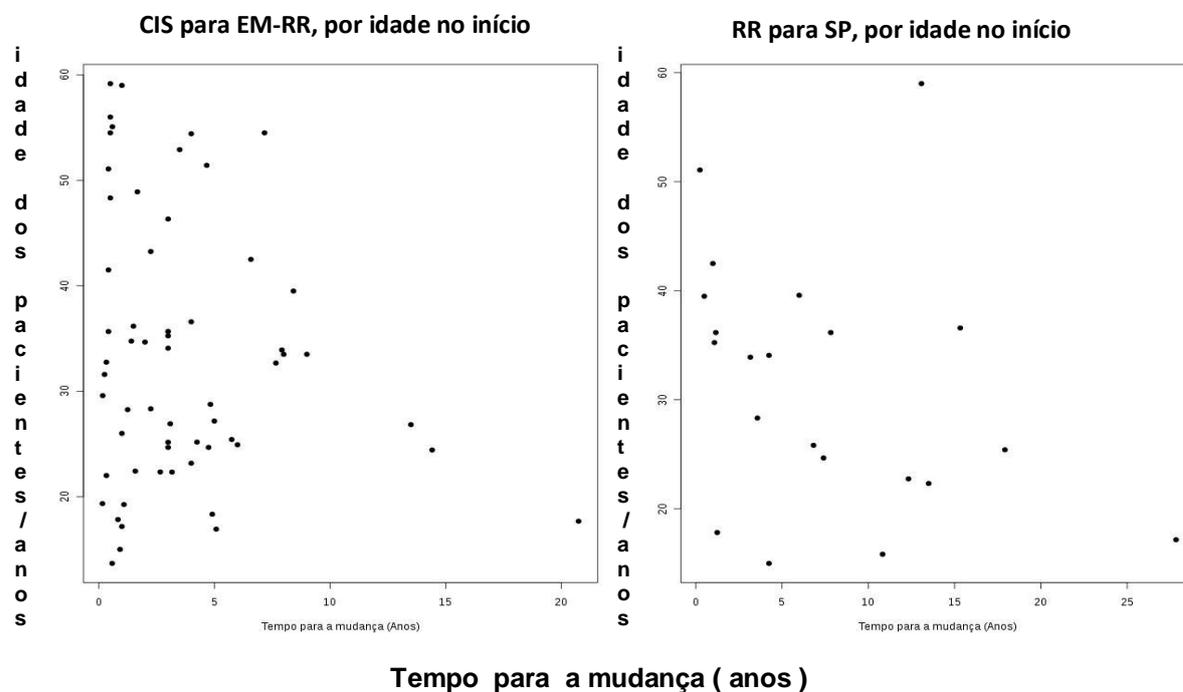
- Tempo (anos) em EM-RR até evoluir para EM-SP:

Média = 9,76 anos (6,1 a 18,2)

- último EDSS dos pacientes EM-SP:

média = 6,8 (variação de 5 a 10); mediana = 6,5

Gráfico 18 - Intervalo de tempo (anos) de CIS para EM-RR e de EM-RR para EM-SP:



O gráfico 18 mostra que, em todas as faixas etárias, a grande maioria dos pacientes que passam de CIS para EM-RR (pela ocorrência de um segundo surto e/ou de nova atividade da doença pela RM) o fazem nos primeiros 5 anos de doença. Já a passagem de EM-

RR para EM-SP, caracterizando uma fase com provável predomínio de neuro-degeneração progressiva e acúmulo de incapacidade, ocorre em período de tempo mais longo, a maioria em até 15 anos.

5.3.5 Tipo clínico de EM e sintomas

Tabela 32 - Percentual de pacientes no **início** e na **última análise** da doença, distribuídos por **Sintomas e Tipos Clínicos de EM**

Sintomas	Tipos Clínicos				Total
	CIS	RR	P	SP	
<i>I</i>	2,74 <i>0,68</i>	2,74 <i>4,79</i>	0,00 <i>0,00</i>	0,00 <i>0,68</i>	5,48 <i>6,16</i>
<i>II</i>	19,19 <i>3,42</i>	15,07 <i>27,40</i>	2,05 <i>0,68</i>	2,05 <i>5,48</i>	38,36 <i>36,99</i>
<i>III</i>	11,64 <i>2,05</i>	8,90 <i>10,27</i>	0,00 <i>0,00</i>	0,69 <i>0,00</i>	21,23 <i>12,33</i>
<i>I ∩ II</i>	10,27 <i>2,05</i>	4,79 <i>10,27</i>	2,74 <i>5,48</i>	0,69 <i>7,53</i>	18,49 <i>25,34</i>
<i>I ∩ III</i>	3,42 <i>0,00</i>	2,06 <i>0,68</i>	0,00 <i>0,00</i>	0,00 <i>0,68</i>	5,48 <i>1,37</i>
<i>II ∩ III</i>	2,05 <i>0,68</i>	2,06 <i>3,42</i>	1,37 <i>0,68</i>	0,69 <i>3,42</i>	6,17 <i>8,22</i>
<i>I ∩ II ∩ III</i>	2,74 <i>1,37</i>	0,68 <i>5,48</i>	0,00 <i>0,68</i>	1,37 <i>2,05</i>	4,79 <i>9,59</i>
Total	52,05 <i>10,27</i>	36,30 <i>62,33</i>	6,16 <i>7,54</i>	5,49 <i>19,86</i>	100,00 <i>100,00</i>

Percentuais da última análise em *itálico e vermelho* ∩ = interseção
 Sintomas: I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)
 II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana ; III = visual;
 Tipos Clínicos : CIS = Síndrome Clínica Isolada.
 RR = recorrente-remitente
 P = progressiva desde o início.
 SP = secundariamente progressiva

A tabela 32 mostra os grupos sintomáticos e tipos clínicos de EM, conforme classificados no início da doença e no último exame. Como apontado anteriormente, é bem notado o predomínio dos sintomas do Grupo II (piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana) em todos os Tipos Clínicos, tanto no início quanto na última análise da doença, tanto isoladamente quanto em associação com outros sintomas; essa constatação reflete o fato básico de que os feixes e vias neurais (tratos longos) mielinizados do SNC são os alvos principais dos processos patológicos da EM.

A análise detalhada desse banco de dados deixará claro, todavia, que a classificação inicial da EM por Tipos Clínicos não sofre influência dos sintomas iniciais.

- Análise das correlações entre tipos clínicos de EM e sintomas, no início da doença:

Tabela 33 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando tipos clínicos no início da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois

Sintomas	I	II	III	$I \cap II$	$I \cap III$	$II \cap III$	$I \cap II \cap III$
I	–	0,9999	0,9999	0,6377	0,9999	0,5767	0,2385
II		–	0,7925	0,3997	0,9999	0,2282	0,1377
III			–	0,1018	0,9999	0,0529	0,0906
$I \cap II$				–	0,7826	0,5805	0,2380
$I \cap III$					–	0,5105	0,3865
$II \cap III$						–	0,5227
$I \cap II \cap III$							–

Sintomas:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfíncteriana

III = visual; \cap = interseção

Tabela 34 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os grupos de sintomas no início da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,8932	0,1461	0,3912
RR		–	0,0978	0,2301
P			–	0,3640
SP				–

Tipos Clínicos : CIS = Síndrome Clínica Isolada.

RR = recorrente-remitente

P = progressiva desde o início.

SP = secundariamente progressiva

Os dados da [tabela 32](#), são analisados nas [tabelas 33](#) e [34](#). Nelas, considerando os sintomas do início da doença, observa-se **diferenças não significativas** que, em face da grande variabilidade da evolução da Esclerose Múltipla, merecem comentários:

a) entre os sintomas do **grupo III** (visual puro) e os sintomas do **grupo $I \cap II$** (fossa posterior + sensitivo / piramidal / sensitiva / esfíncteres); isso reflete, obviamente, a maior gravidade e

incapacidade dos pacientes que iniciam sua doença com comprometimento motor, sensitivo, esfíncteriano e cerebelar, em comparação com comprometimento inicial exclusivamente visual;

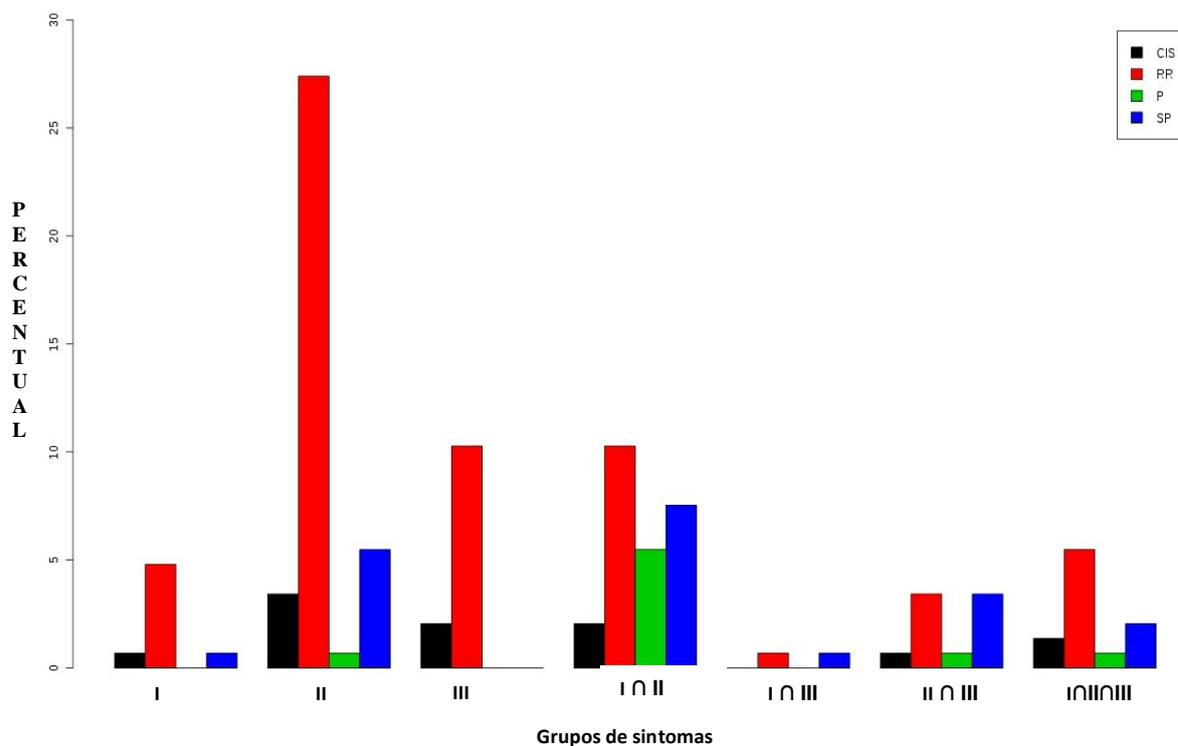
b) entre os sintomas do **grupo II** (sensitivo / piramidal / sensitiva/ esfíncteres) e os sintomas do **grupo I \cap II \cap III** (fossa posterior + sensitivo + piramidal + esfíncteres + visual); aqui, também, é apenas detectada a diferença entre pacientes com envolvimento de feixes longos (grupo II, às vezes menos incapacitantes, porque predominantemente sensitivos) e pacientes com acometimento generalizado do SNC (grupo I \cap II \cap III).

Assim, no início da doença, o comprometimento exclusivamente visual (grupo III) ou de feixes longos (sensitivos / piramidal / esfíncteres = Grupo II), poderia representar indício de evolução peculiar, talvez menos desfavorável. Esses dois grupos de pacientes representam mais da metade dos casos de CIS (Síndrome Clínica Isolada) (Tabela 32).

Na tabela 34, considerando os grupos de sintomas **no início** da doença, e comparando os tipos clínicos dois a dois, verifica-se diferença não significativa entre EM-RR e EM-P; com efeito, a literatura sempre aponta a EM-P (progressiva desde o início) como tendo apresentação predominantemente medular e de feixes longos (THOMPSON *et al.*, 1997; COTRELL *et al.*, 1999), em contraste com a apresentação multifocal muito variada da EM-RR.

- Análise das correlações entre tipos clínicos de EM e sintomas, na última análise da doença:

Gráfico 19 - Distribuição dos pacientes por tipos clínicos e sintomas na última análise da doença.



Legenda: Grupos de Sintomas:

I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana; **III** = visual;

\cap = interseção

Tabela 35 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando tipos clínicos na última análise da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois

Sintomas	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	$I \cap II$	$I \cap III$	$II \cap III$	$I \cap II \cap III$
<i>I</i>	–	0,9999	0,5088	0,1646	0,4909	0,2426	0,8898
<i>II</i>		–	0,2587	0,0013	0,4675	0,0621	0,3983
<i>III</i>			–	0,0009	0,1158	0,0027	0,1073
$I \cap II$				–	0,9999	0,7703	0,5125
$I \cap III$					–	0,9999	0,9999
$II \cap III$						–	0,7500
$I \cap II \cap III$							–

Sintomas: **I** = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana

III = visual; \cap = interseção

Tabela 36 - P-valor do teste Exato de Fisher, considerando os grupos de sintomas na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois

Tipos clínicos	CIS	RR	P	SP
CIS	–	0,9399	0,0776	0,1903
RR		–	0,0036	0,0056
P			–	0,5899
SP				–

Tipos Clínicos : CIS = Síndrome Clínica Isolada.
 RR = recorrente-remittente
 P = progressiva desde o início.
 SP = secundariamente progressiva

Os dados da [tabela 32](#) e [gráfico 19](#) acima são analisados nas [tabelas 35](#) e [36](#). Na [tabela 35](#), considerando os tipos clínicos na última análise da doença e comparando os grupos de sintomas dois a dois, observa-se diferença significativa:

- entre sintomas do grupo II (piramidal + sensitiva + esfíncteres) e sintomas do grupo I \cap II (fossa posterior + piramidal + sensitivo + esfíncteres) ($p = 0,0013$);
- entre sintomas do grupo III (visual puro) e sintomas do grupo I \cap II (fossa posterior + piramidal + sensitivo + esfíncteres) ($p = 0,0009$) (99,91% de confiabilidade);
- entre sintomas do grupo III (visual puro) e sintomas do grupo II \cap III (piramidal + sensitiva + esfíncteres + visual) ($p = 0,0027$).

As diferenças significativas acima relacionadas suscitam algumas interpretações:

- 1) Os pacientes com comprometimento predominante de feixes longos (longos tratos), isto é, grupo II (piramidal e/ou sensitiva e/ou esfíncteres), tornam-se significativamente diferentes quando a eles são acrescentados sintomas de comprometimento da fossa posterior ou do grupo I (cerebelo e/ ou tronco cerebral), pois estes últimos sintomas (ataxia, oftalmoplegia internuclear, dor e parestesias faciais, disartria e disfagia, déficits sensitivos e / ou motores nos quatro membros) acrescentam muito mais incapacidade ao paciente, o qual agora tende a pertencer a um tipo clínico progressivo (EM-P ou EM-SP) ([Tabela 32](#) e [Gráfico 19](#))
- 2) Os sintomas piramidais puros (grupo II) são proporcionalmente mais representados, pelo menos 4 vezes mais, no tipo clínico RR que no tipo clínico SP ou P, ao passo que, quando ocorre a associação de sintomas visuais (grupo II \cap III), a proporção de EM-RR e EM-SP é idêntica ([Tabela 32](#) e [Gráfico 19](#)); isso indicaria, cabe especular, que a associação dos sintomas visuais aos de feixes longos é proporcionalmente mais comum nas formas

progressivas secundárias (EM-SP) do que nas formas recorrentes – remitentes (EM-RR); essa diferença é detectada, porém sem significação estatística ($p = 0,0621$) (Tabela 35).

3) A presença de sintomas de acometimento de feixes longos (grupo II) parece conferir aos grupos de interseção $I \cap II$ e $II \cap III$ diferenças significativas em comparação com pacientes com acometimento visual predominante (grupo III). Chama atenção nesse contexto, a inexistência de casos de EM – P e EM-SP com sintomas exclusivamente visuais (grupo III), em forte contraste com a presença universal e predominante (80,14 %) de sintomas do grupo II (piramidal e/ou sensitiva e/ou esfíncteres), isolados ou em associação, nos casos de EM- P e EM-SP (Tabela 32 e Gráfico 19).

4) Na tabela 36, considerando os grupos de sintomas (considerando o mesmo grupo em cada comparação) na última análise da doença e comparando os tipos clínicos dois a dois, buscamos verificar se há diferença entre tipos clínicos de EM.

Observamos diferença muito significativa entre a forma recorrente-remitente de EM (EM-RR) e as formas de EM progressivas desde o início (EM-P) ($p = 0,0036$); e entre a EM-RR e EM secundariamente progressiva (EM- SP) ($p = 0,0056$). As formas progressivas de EM, portanto, diferem significativamente da EM-RR do ponto de vista dos sintomas. Nenhuma diferença, do ponto de vista dos grupos de sintomas, é observada entre as formas progressivas de EM. Com essa exceção das formas progressivas em mente, é correto afirmar que os tipos clínicos de EM têm perfis de sintomas significativamente diferentes.

5.4 Análise de alguns desfechos clínicos: incapacidade; EM benigna; óbitos

5.4.1 Incapacidade

- Utilizados desfechos de incapacidade das pontuações EDSS 4, 6 e 7.

A distribuição dos graus EDSS dos pacientes desta série (Gráfico 20) reproduz o padrão bimodal verificado na literatura (SHARRACK; HUGHES, 1996; WILLOUGHBY; PATTY, 1988), com maiores números de pacientes agrupados no início da escala (escores 1 a 3) e no fim dela (Escores 6 a 8), e menos pacientes com escores intermediários (4 a 5); isso indica menor sensibilidade da escala nas etapas intermediárias de incapacidade, de sorte que os pacientes atravessariam essa etapa em menos tempo, e permaneceriam por mais tempo nas etapas inicial (escores 0 a 3) e avançada (escores acima de 6).

Gráfico 20 - Histograma dos pacientes (n = 146) por EDSS, na última análise

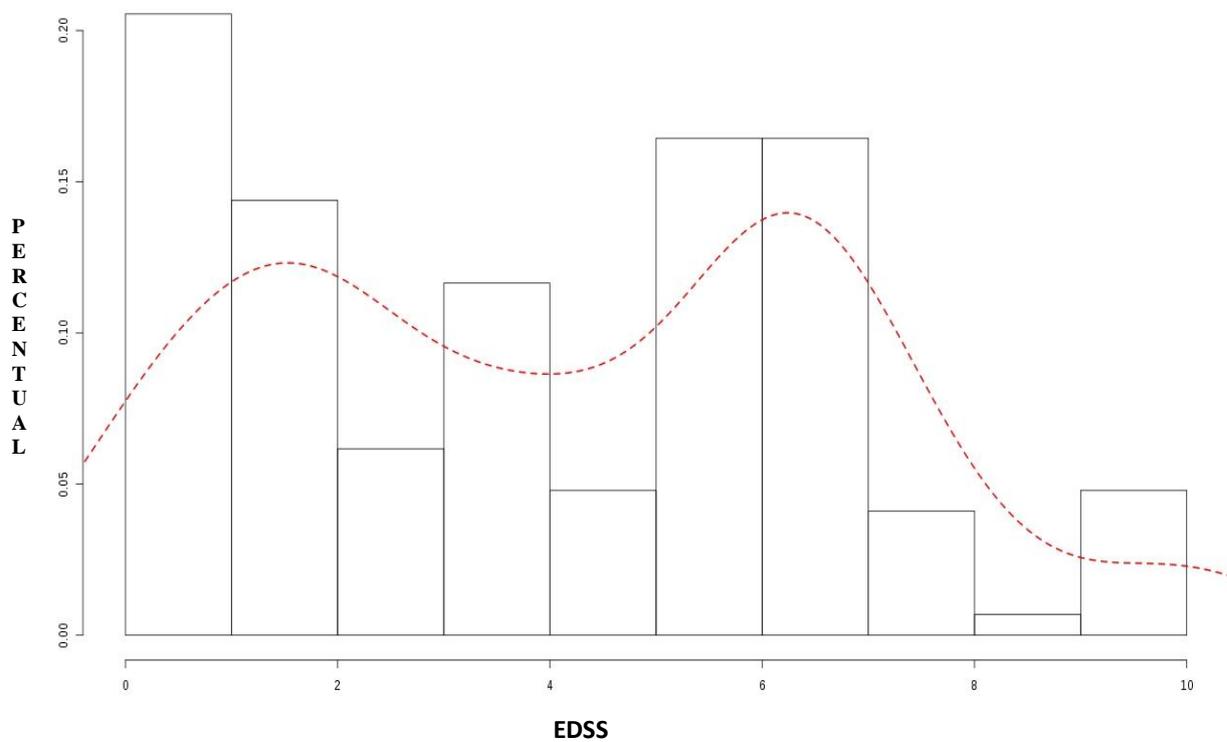
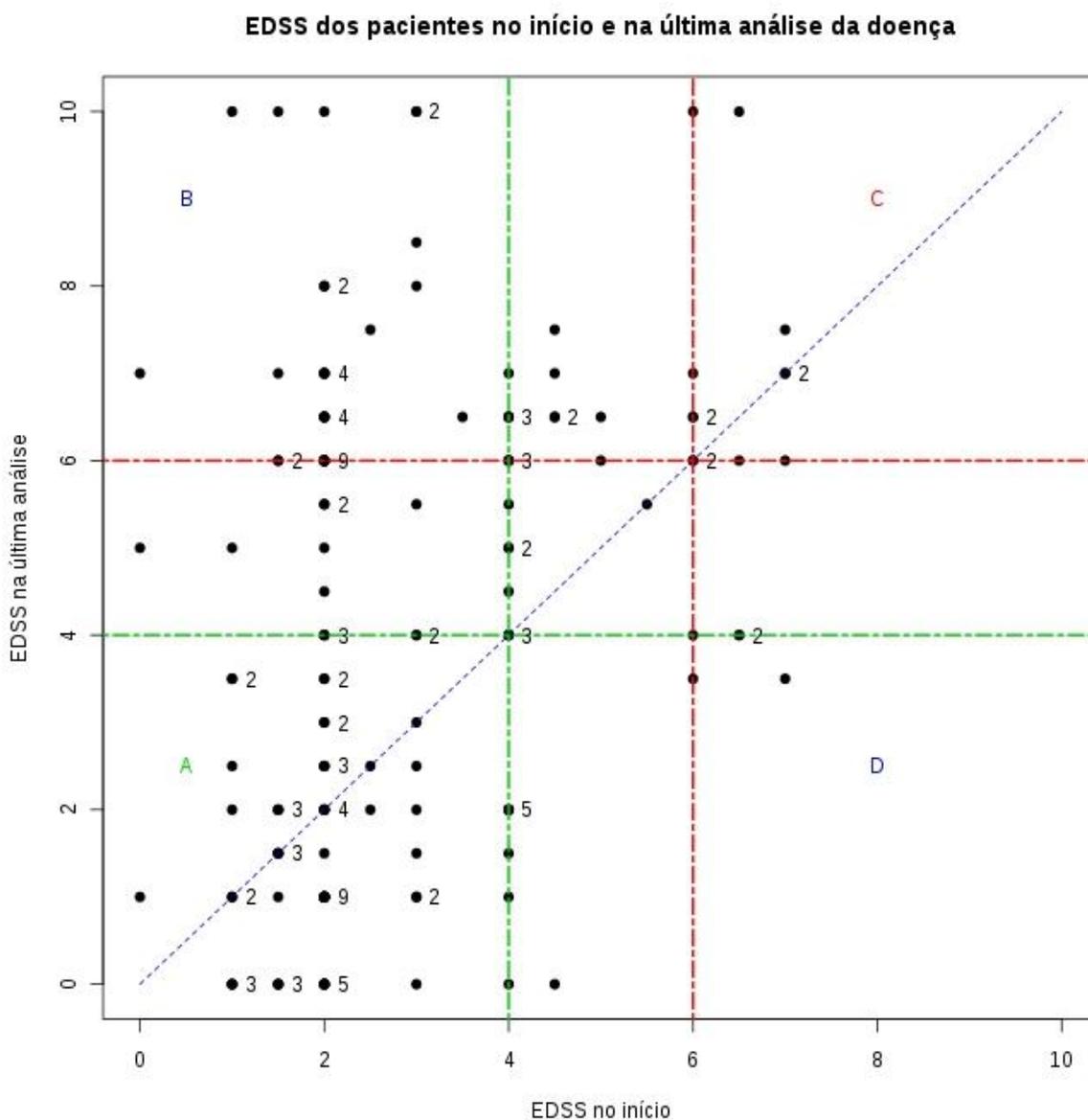


Gráfico 21 - EDSS na última avaliação em função do EDSS na avaliação inicial (todos os pacientes)



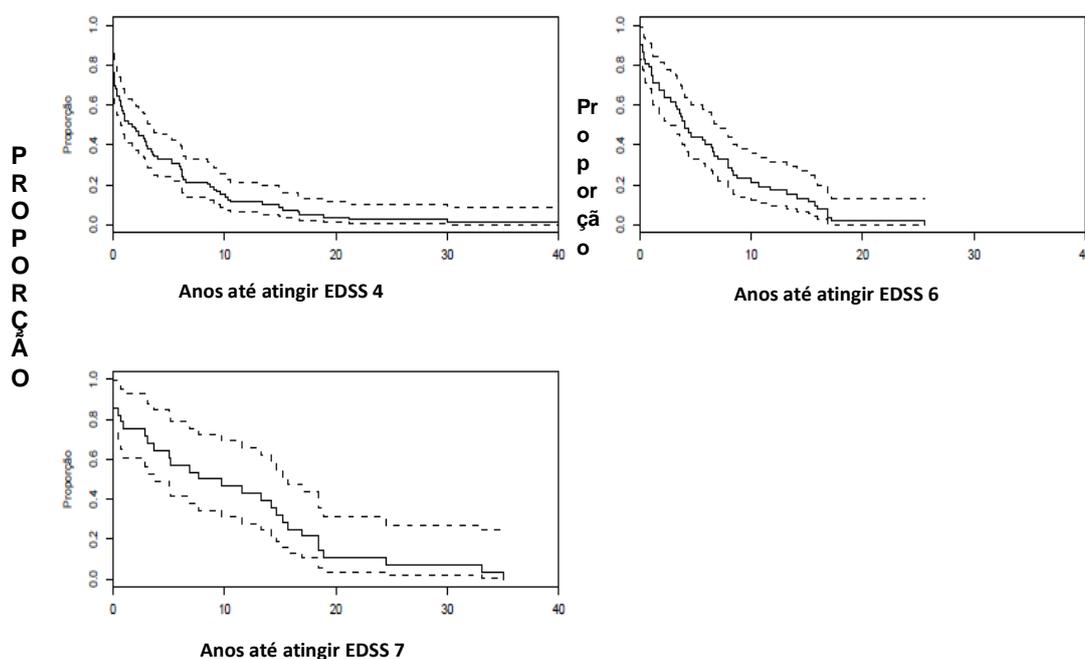
Legenda: cada ponto representa um paciente; o número anexo a um ponto indica o número de pacientes representados por esse ponto

5.4.2 Análise do tempo até atingir desfechos clínicos de incapacidade

Tabela 37 - Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7

EDSS	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	1 ^o Quartil	Mediana	3 ^o Quartil
4	0,00	43,42	4,71	7,35	0,08	1,67	6,17
6	0,00	25,58	6,05	5,96	1,14	4,00	8,50
7	0,00	35,08	10,59	9,83	2,41	8,71	16,06

Gráfico 23 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir desfechos EDSS 4, 6 e 7, com intervalo de 95% de confiança:



Na Tabela 37 e nas curvas do gráfico 23 observa-se a clara influência da variável tempo de doença no grau de incapacidade futura do paciente. A mediana do tempo para chegar a EDSS 6, por exemplo, é quase o dobro da mediana do tempo para chegar a EDSS 4; e a mediana do tempo para chegar a EDSS 7 é quase quatro vezes maior do que a mediana do tempo para chegar a EDSS 4.

5.4.3 *Análise por faixa etária***Tabela 38** - Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7, distribuídos por faixa etária

Faixa etária	EDSS	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	1º Quartil	Mediana	3º Quartil
Menos de 30 anos	4	0,00	43,42	6,09	9,36	0,14	2,63	8,87
	6	0,25	15,91	6,34	5,27	1,75	4,58	10,17
	7	0,00	35,08	12,46	11,70	3,00	9,75	18,66
Entre 30 e 50 anos	4	0,00	21,16	4,00	5,50	0,10	1,84	5,87
	6	0,00	25,58	6,05	6,48	1,08	4,00	7,92
	7	0,00	18,41	9,08	6,84	2,92	9,63	14,81
Mais de 50 anos	4	0,00	9,00	1,80	3,28	0,04	0,17	1,66
	6	0,00	14,08	5,07	5,81	0,25	4,00	7,00
	7	0,50	0,50	0,50	–	0,50	0,50	0,50

Gráfico 24 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por faixa etária (< 30 anos)

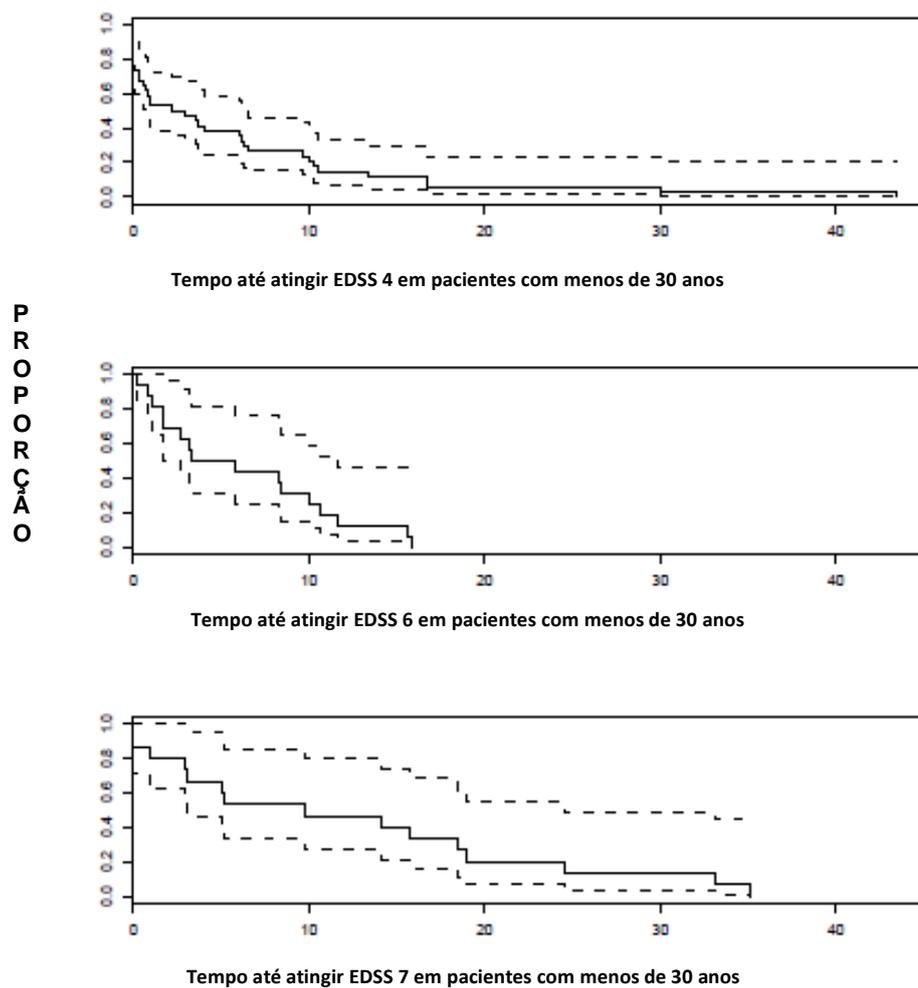
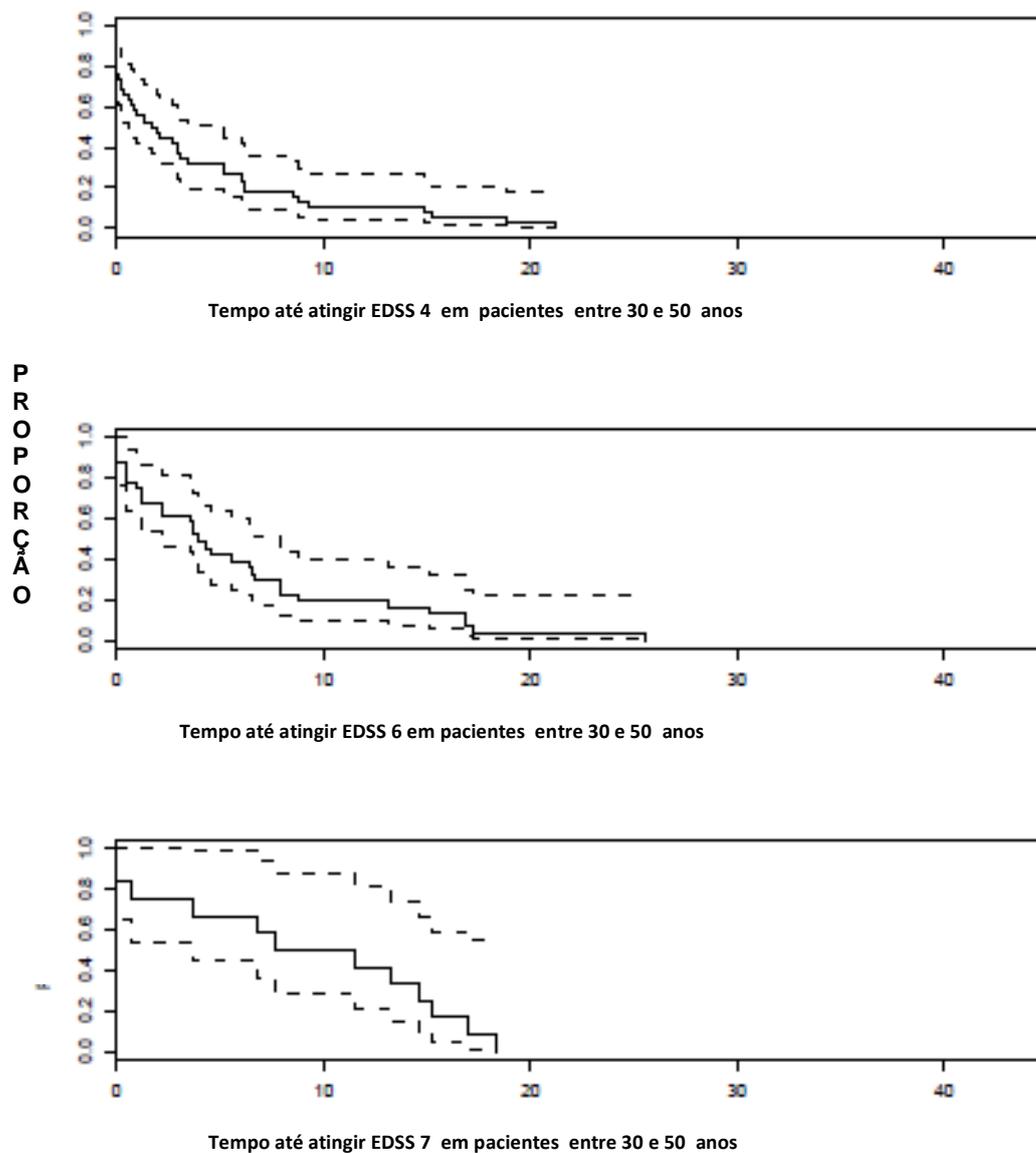


Gráfico 25 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por faixa etária (30 a 50 anos)



Os dados da tabela 38 e dos gráficos 24 e 25 mostram que a mediana e a média do tempo desde o início da doença até atingir EDSS 4 variam inversamente com a faixa etária de início da doença. O tempo até atingir o nível de incapacidade EDSS 4 parece ser função da faixa etária de início da doença.

Assim, para atingir EDSS 4: tempo [com início até 30 anos] > tempo [com início de 30 a 50 anos] > tempo [com início acima de 50 anos].

Ou seja: de modo geral, pacientes mais jovens demoram mais tempo até atingir EDSS 4 e, quanto maior a faixa etária de início da doença, tanto mais rápida a progressão ou acúmulo de incapacidade até esse nível. Essa observação tem sido feita na literatura (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2006a, 2006b).

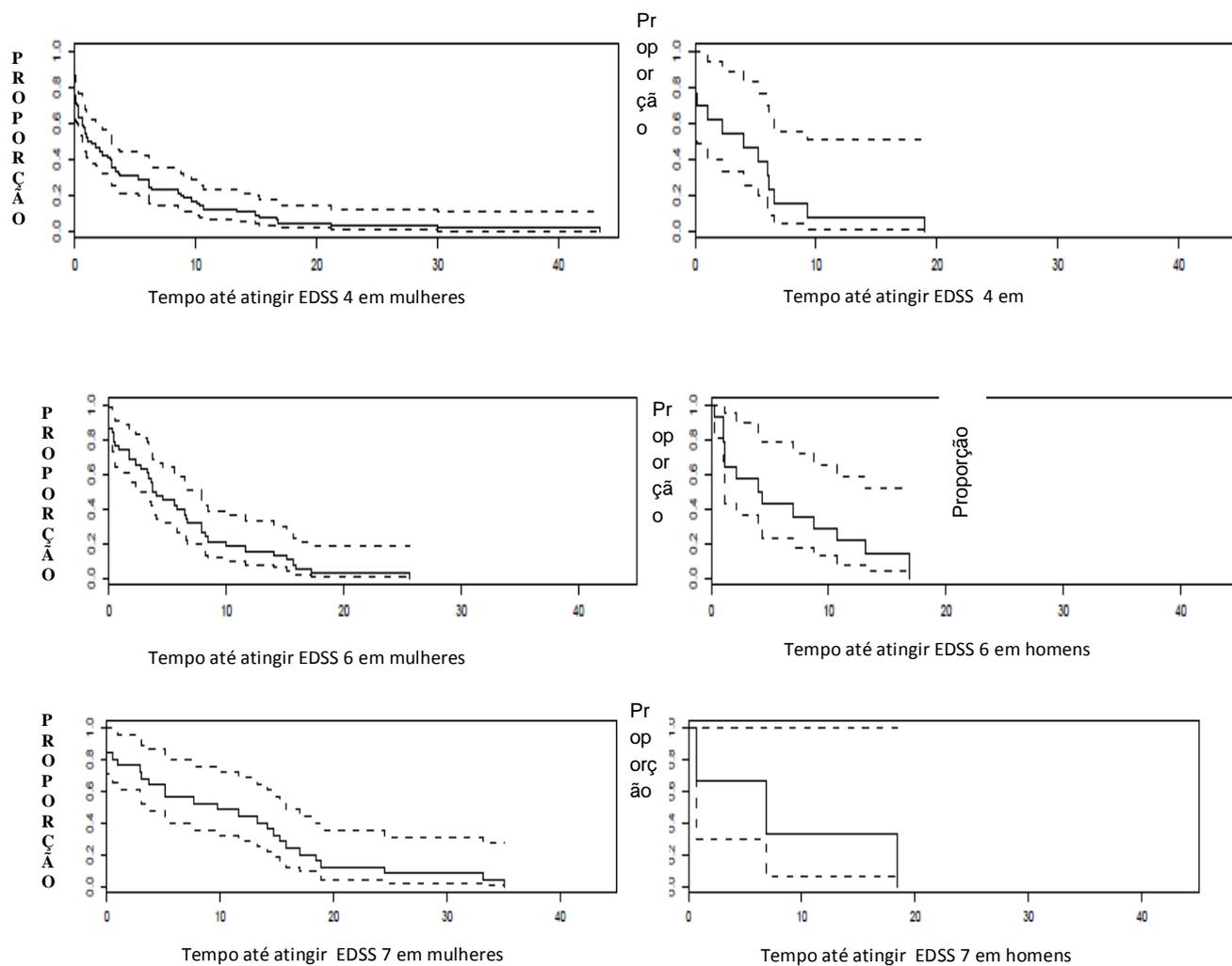
Os dados da tabela 38 e dos gráficos 24 e 25 também mostram que o tempo desde o início da doença até atingir o nível de incapacidade EDSS 6 e 7 parece variar, porém em pequeno grau, inversamente com a faixa etária de início da doença; aqui, os fenômenos de progressão secundária e acúmulo de lesões parecem operar tanto mais rapidamente quanto maior a idade de início da doença.

5.4.4 Análise por sexo

Tabela 39 - Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7, distribuídos por sexo

Sexo	EDSS	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	1º Quartil	Mediana	3º Quartil
Feminino	4	0,00	43,42	4,73	7,73	0,08	1,21	6,17
	6	0,00	25,58	5,95	6,04	1,06	3,88	8,17
	7	0,00	35,08	10,82	10,07	2,91	9,75	15,75
Masculino	4	0,00	18,92	4,58	5,30	0,17	4,00	6,08
	6	0,25	16,83	6,31	5,98	1,16	4,16	10,19
	7	0,67	18,41	8,64	9,01	3,75	6,83	12,62

Gráfico 26 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo (anos) até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por sexo:



A [tabela 39](#) e as curvas do [gráfico 26](#) mostram a aparente tendência do sexo masculino a ter evolução menos favorável, com os homens atingindo desfechos de incapacidade em menor tempo que as mulheres; o número de homens nesta série é todavia muito pequeno, não permitindo análise estatística confiável.

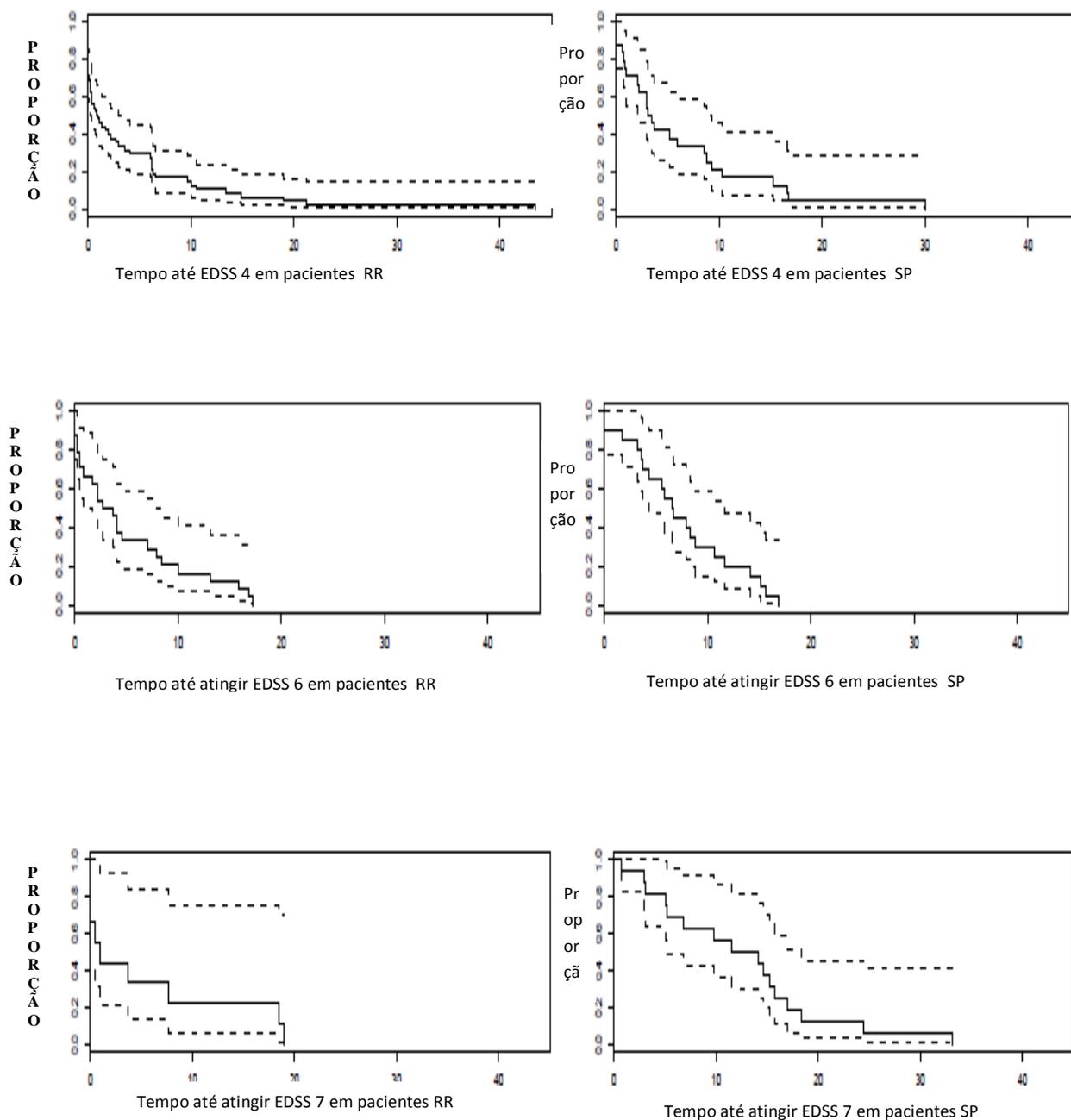
5.4.5 Análise por tipo clínico

Tabela 40 - Análise descritiva do tempo (anos) dos pacientes até atingir EDSS 4, 6 e 7 distribuídos por Tipos Clínicos, na última análise da doença.

Tipos clínicos	EDSS	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	1º Quartil	Mediana	3º Quartil
CIS	4	0,00	0,08	0,03	0,05	0,00	0,00	0,04
	6	1,00	6,42	1,16	3,08	1,08	1,16	3,79
RR	4	0,00	43,42	4,29	7,74	0,00	0,92	6,17
	6	0,00	17,25	5,16	5,67	0,42	3,21	8,05
	7	0,00	18,92	5,56	7,84	0,00	0,91	7,67
P	4	0,08	9,00	3,81	4,14	0,70	3,08	6,19
	6	0,50	25,58	6,33	10,81	1,08	1,17	3,33
	7	0,00	35,08	16,11	17,71	6,62	13,25	24,16
SP	4	0,00	30,00	6,27	7,28	0,96	3,25	8,89
	6	0,00	16,83	7,52	5,11	3,71	6,63	10,92
	7	0,67	33,16	12,37	8,64	5,15	12,88	16,06

Tipos Clínicos : CIS = Síndrome Clínica Isolada.
 RR = recorrente-remitente
 P = progressiva desde o início.
 SP = secundariamente progressiva

Gráfico 27 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo (anos) até atingir EDSS 4, 6 e 7, com intervalos de 95 % de confiança, por tipos clínicos (EM-RR e EM-SP) na última análise:

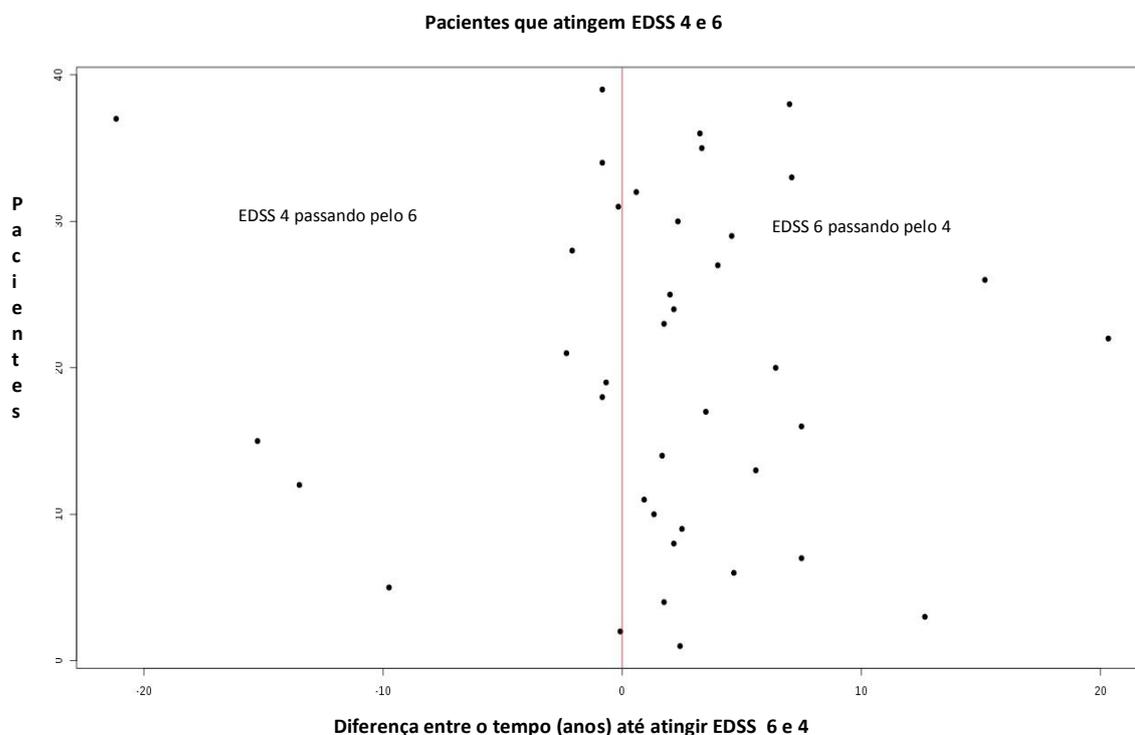


A tabela 40 e as curvas do gráfico 27 documentam algumas informações relevantes sobre a história natural e prognóstico da EM:

- Pacientes com Síndrome Clínica Isolada (CIS), preenchidos os critérios diagnósticos de CIS com alto risco para conversão para EM clinicamente definida (POLMAN *et al.*, 2011) não atingem EDSS acima de 6; quando atingem EDSS 4 ou 6, o fazem já em curto intervalo de tempo (mediana de 1 ano), em consequência de intenso e incapacitante surto único.
- Pacientes com qualquer das formas progressivas de EM (progressiva desde o início, com ou sem surtos; ou secundariamente progressiva) atingem EDSS 4 em menor tempo (mediana, 3º quartil e média) do que pacientes com EM-RR (EM recorrente-remitente). O EDSS 4 mostra ser um desfecho de incapacidade que bem reflete o que se conhece da história natural da EM, ou seja, que a instalação de incapacidade significativa (aqui reconhecida como EDSS 4) é mais demorada nas formas recorrentes – remitentes. O tempo mediano que as formas RR demoram a atingir EDSS 4 é 3,2 vezes maior que o tempo mediano que as formas EM-P demoram para atingir EDSS 4, e 1,79 vezes maior que o tempo mediano que as formas EM-SP demoram para atingir o EDSS 4.
- Se, por outro lado, considerarmos a média e o 3º quartil, verificamos que os pacientes com as formas progressivas EM-P e EM-SP atingem EDSS 6 e 7 em maior tempo que os pacientes com a forma recorrente – remitente (EM-RR). Isso vale dizer que, para níveis mais altos de incapacidade, as formas progressivas parecem piorar de modo mais lento que as formas recorrentes – remitentes. Nestas últimas, a piora se dá por acréscimo de incapacidade após surtos (remissão parcial após um surto), pela frequência de surtos, por progressão secundária a partir de certo ponto na evolução e por acúmulo de lesões (carga de lesões). Há também a possibilidade de **viés de seleção** de casos, já que os pacientes com EM-RR, pelo impacto emocional e sobre a qualidade de vida que os surtos lhes causam, tendem a procurar assistência hospitalar especializada com mais frequência do que aqueles com doença lentamente progressiva e sem os sobressaltos de surtos. Ademais, os pacientes com formas progressivas sem surtos, por sobre serem minoritários (7,53 %, na última análise), não fazem uso de imunomoduladores - considerados ineficazes nesses casos; por essa razão, apresentam maior tendência a evasão do acompanhamento ambulatorial.

5.4.6 Relações entre tempo e desfechos clínicos

Gráfico 28 -Tempo para atingir EDSS 4 e 6



O gráfico 28 ilustra a evolução muito variável e típica dos pacientes com EM, com as limitações e variabilidades adicionais da escala EDSS como método de medição de incapacidade. Na escala de tempo para atingir marcos de EDSS, nas abcissas, vemos a existência de pacientes aos quais uma pontuação EDSS mais alta (6, por exemplo) é atribuída em um momento primeiro da evolução, sendo seguida, em um momento posterior da evolução, de pontuação EDSS mais baixa (4, por exemplo), o que faz migrar para a esquerda do zero (para o lado negativo) o ponto representativo de tal paciente. Essa “passagem” temporária por um EDSS mais alto se deve às variações e surtos próprios da doença em sua forma mais comum, recorrente – remitente (EM-RR). Vemos que a grande maioria dos pacientes que atingem EDSS 6 (passando antes pelo EDSS 4) e dos que atingem EDSS 4 (tendo sido atribuído EDSS 6 em algum momento anterior, geralmente em relação a um surto) se concentra em torno de 10 anos ou menos de evolução. Exemplos da grande variabilidade da doença são os pacientes situados nos extremos de quase duas décadas.

5.4.7 Esclerose Múltipla Benigna

Neste estudo consideramos casos de EM Benigna aqueles com EDSS $\leq 2,5$ na última avaliação, após 15 ou mais anos do início da doença. Identificados 7 casos classificáveis como EM Benigna: 4,7% do total. Características desses casos:

- Sexo feminino = 6; Sexo masculino = 1;
- Idade de início (anos): mediana = 25; média = 23,8 (variação de 18 a 41)
- Sintomas iniciais:
 - 4 pacientes: grupo II (feixes longos: piramidal e/ou sensitivo e/ou esfíncteres)
 - 3 pacientes: grupo III (visual).

A proporção de casos de EM benigna (menos de 5 %) desta série é bem menor do que a relatada na literatura mundial (10 a 20 %) e na série brasileira (19,2 %) (MOREIRA *et al.*, 2000). Isto se deve, provavelmente ao viés de pacientes mais comprometidos desta casuística. Há, todavia, concordância com a literatura com relação à maioria do sexo feminino (F:M = 6:1), com proporção de mulheres maior do que na série como um todo (4:1); e com relação aos sintomas iniciais, na maioria visuais ou por comprometimento de feixes longos, principalmente sensitivos.

5.4.8 Casos familiares

Estão incluídos neste estudo dois pares de irmãs não gêmeas (L.A.S. e N.A.M; F.W.F. e A.S.F.) As quatro pacientes são naturais do Ceará, classificadas como pardas, com ancestrais também naturais do Ceará. Não há história familiar de paraplegia ou ataxia geneticamente determinadas; outras doenças autoimunes excluídas. Idade de início e tipo clínico de EM listados a seguir.

Iniciais	Idade de início	Tipo evolutivo de EM
L.A.S.	62	Progressiva com surtos
N.A.M	54	Recorrente - remitente
F.W.F.	16	Secundária progressiva
A.S.F.	27	Recorrente - remitente

A constatação de quatro casos familiares de EM (2,7 % dos casos, em um universo de 146 casos) justifica análise e comentários. Esclerose Múltipla acontece em 2 a 5 por cento de parentes e gêmeos não idênticos de pessoas acometidas, porém em 23 a 33 por cento de gêmeos idênticos (EBERS, 1999). Essa observação mostra haver um fator genético,

mas a doença não está presente em todos os casos no gêmeo idêntico do paciente com EM, de modo que outros fatores devem operar para determinar se a doença se manifesta na pessoa geneticamente predisposta.

5.4.9 Óbitos

Foram observados 8 óbitos (5,4 %):

- 6 óbitos primários por EM (consequência da EM);
- 2 óbitos não primariamente causados por EM.

Distribuições:

- Sexo: F = 6 ; M = 2
- Idade (em anos) de início da doença:
Média = 41.3 (variação de 27 a 55); Mediana = 41
- Tipo clínico no último exame:
EM- SP = 5 casos; EM PP = 1 caso; EM-RR = 2 casos
- Duração da doença (anos):
Média: 14,4 (variação de 2 a 22 anos); Mediana: 19

Os óbitos observados predominam em mulheres, em proporção semelhante à da doença em geral (nesta série: F : M = 3 : 1).

A expectativa de sobrevivência para pacientes com EM, em 1917, era estimada em 12 anos (BRAMWELL, 1917) e ainda era 12,6 anos, em 1957, na Suíça (KESSELRING; BEER, 1987); esse número aumentou para 30 anos em torno de 1980 (KESSELRING; BEER, 1987; BRONNUM-HANSEN; KOCH-HENRIKSEN; HYLLESTED, 1994).

5.5 Estimativas preliminares da prevalência de Esclerose Múltipla no Ceará

Empreendemos uma estimativa inicial de prevalência-ponto de Esclerose Múltipla no Estado do Ceará, com base nos dados desta série e nos dados gentilmente cedidos pelos coordenadores dos Centros de Atendimento de EM do Hospital Geral de Fortaleza (HGF/SUS) (Dr. Artur d'Almeida, arturdalmeida@gmail.com) e da Faculdade de Medicina da UFC/Sobral (Dr. Luiz Edmundo Furtado, letaf@ufc.br).

Considerando a população do Ceará como de 8.452.381 habitantes (IBGE, 2011b) (resultados divulgados no Diário Oficial da União em 04.11.2010); e considerando as

informações dos três centros, sobre pacientes com EM no 1º. semestre de 2011, podemos tabular:

Tabela 41 - Pacientes com EM no Ceará

Local	N total	N (sexo F)	N (sexo M)	Proporção F:M
UFC / Fortaleza	146	118	28	4,2 : 1
HGF / Fortaleza	90	72	18	4,0 : 1
UFC / Sobral	15	10	5	2,0 : 1

Total de pacientes: $\Sigma = 146 + 90 + 15 = 251$

População total do Ceará = 8.452.381

Logo, **EM no Ceará:**

-prevalência-ponto = 2,9/ 100.000 habitantes

-proporção por sexo (F:M): varia de 2:1 até 4,2:1

5.6 Surtos (ou recorrências): taxa anualizada; relação entre surtos e prognóstico.

a) Taxa anualizada de surtos:

Verificamos o total de surtos / tempo de observação, em anos, em todos os pacientes e em todas as formas de EM: média = 0,6 surtos / ano (variação: 0,1 a 3,0); D.P. = 0,57; mediana = 0,4. Essa média (0,6) é semelhante à observada na literatura (CONFAVREUX *et al.*, 2000).

Esses valores devem ser interpretados com cautela, pois o denominador -tempo de acompanhamento – é extremamente variável, como pode ser visto no gráfico 29.

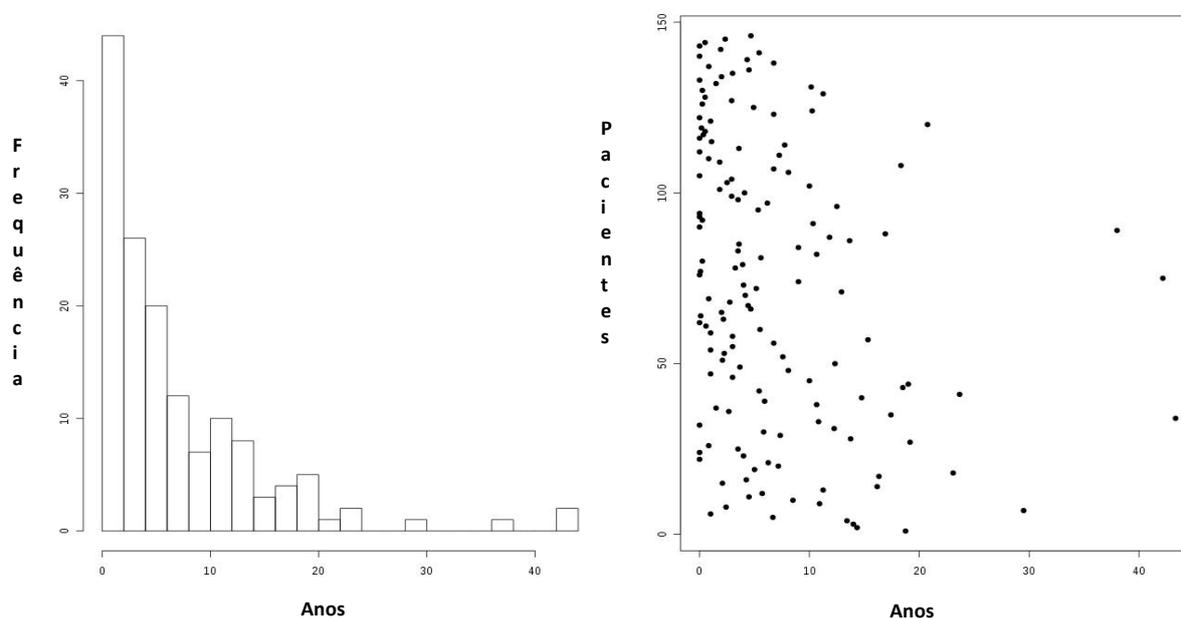
b) Tempo de acompanhamento:

25 % dos pacientes acompanhados por até 1,2 anos;

75 % dos pacientes acompanhados por até 10,1 anos.

média = 6,8 anos (variação de 1,2 até 43,3 anos!!) (D.P.= 7,8);

mediana = 4,3

Gráfico 29 - Tempo de acompanhamento da doença**c) Análise dos surtos (recorrências) 1º, 2º e 3º:**

● Distribuição dos pacientes :

- 131 pacientes tiveram pelo menos 2 surtos;
- 47 pacientes tiveram exatamente 2 surtos
- 15 pacientes: somente 1 surto ou início progressivo sem surto)

● **Tempo entre 1º e 2º surto:**

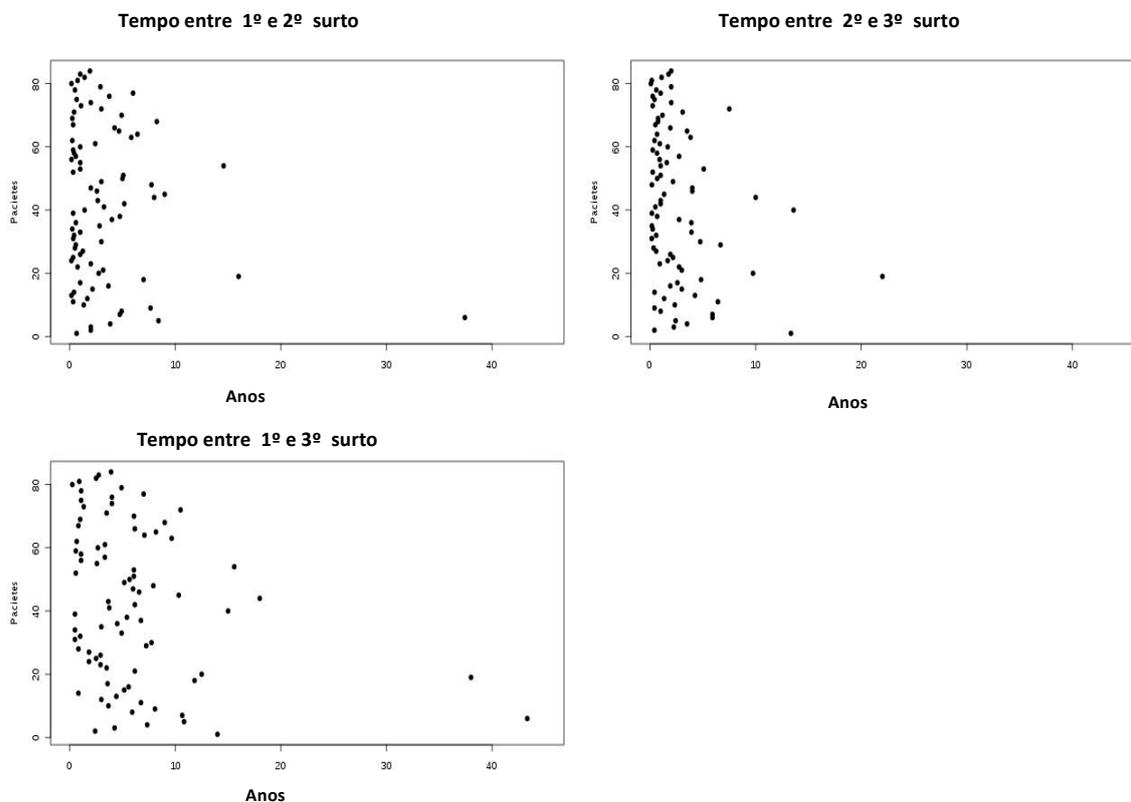
média = 3,7 anos (variação de 0,7 a 42,2 anos)

D.P. = 5,8; mediana = 2,1

● **O gráfico 30 ilustra os seguintes fatos:**

- os dois primeiros surtos da maioria dos pacientes ocorrem nos primeiros três anos (tempo mediano de 2,1 anos);
- o tempo entre o 2º e 3º surtos também é nitidamente menor que cinco anos;
- a quase totalidade de pacientes com três ou mais surtos sofre esses surtos nos primeiros 10 anos de doença.

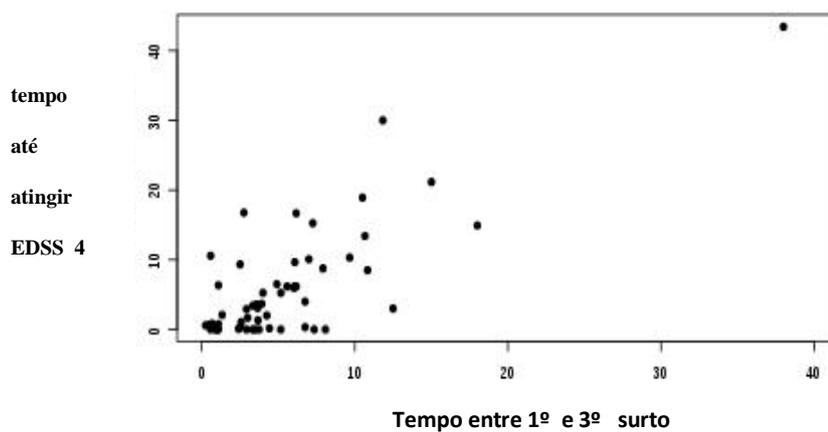
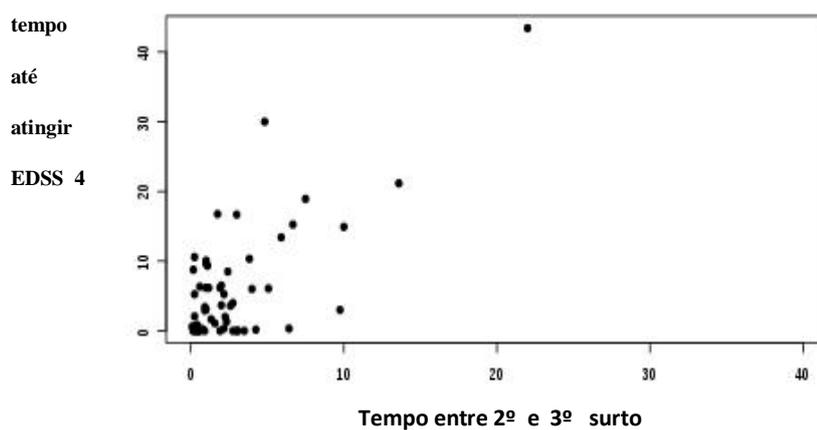
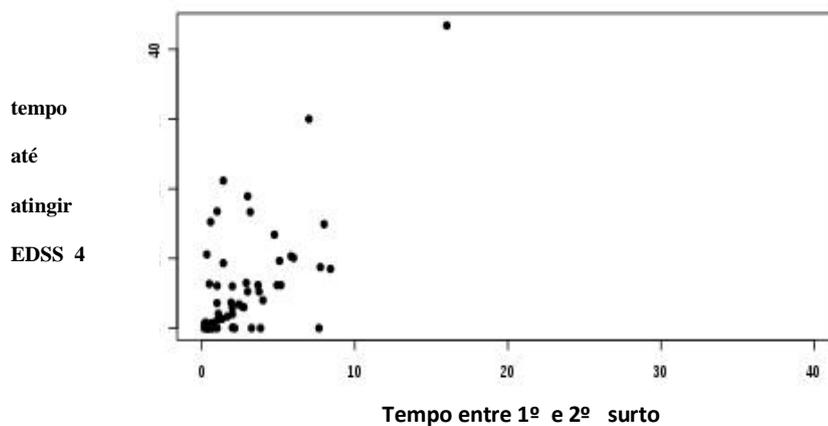
Gráfico 30 - Tempo de intervalo entre surtos de pacientes que tiveram pelo menos 3 surtos:

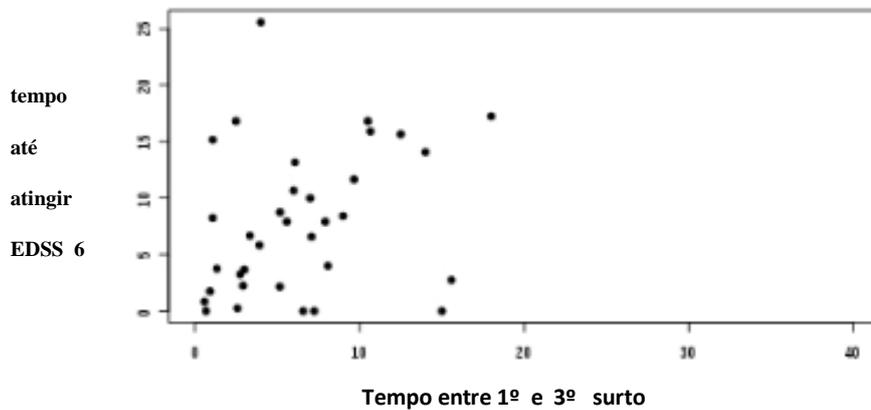
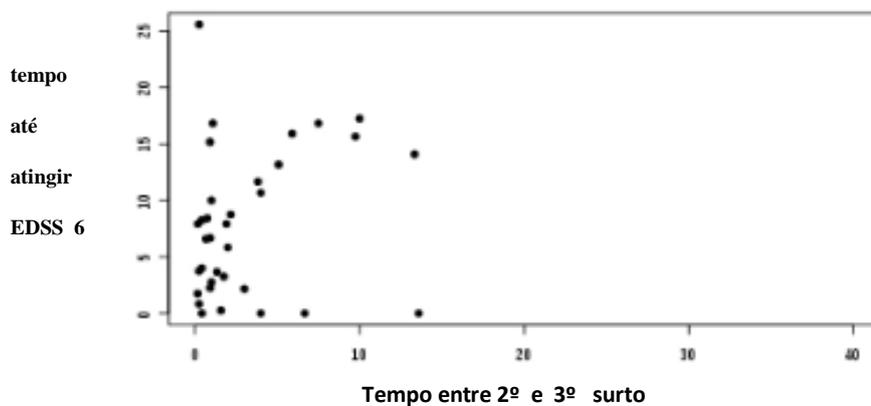
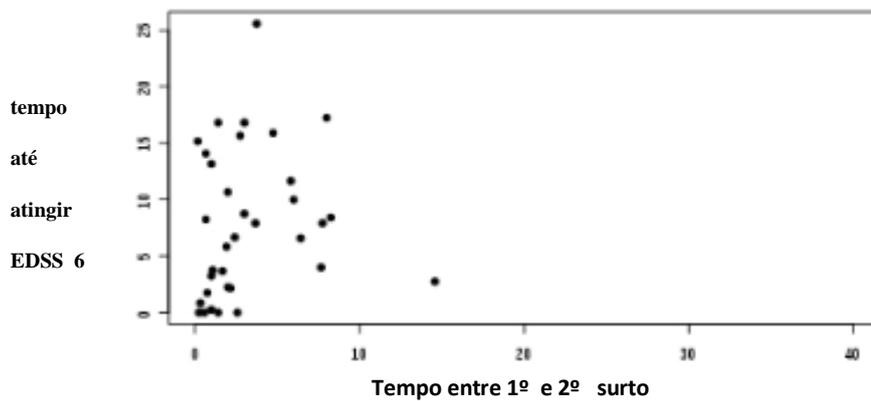


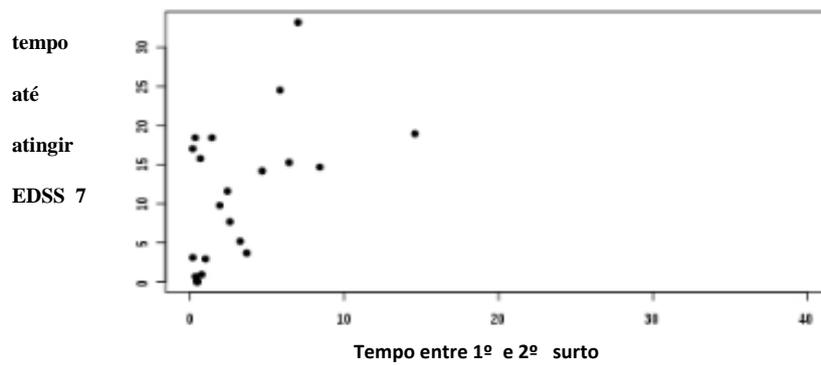
• Análise do tempo entre surtos

O tempo entre os três primeiros surtos parece ter valor prognóstico em várias séries da literatura (CONFAVREUX *et al*, 2000). Como mostra os Gráficos 5.30 e 5.31, o tempo entre 1º e 2º surtos tem relação positiva com o tempo para atingir marcos de EDSS 4, 6 e 7, ou seja, quanto menor o tempo entre 1º e 2º surtos mais rapidamente o paciente atingirá esses marcos EDSS; relação positiva semelhante, com os mesmos marcos EDSS, é observada quando considerado o tempo entre 2º e 3º surto e o tempo entre 1º e 3º surto.

Gráfico 31- Análise da relação entre tempo (anos) entre surtos iniciais (1º, 2º e 3º) e desfechos clínicos (EDSS 4, 6 e 7) (n = 146)

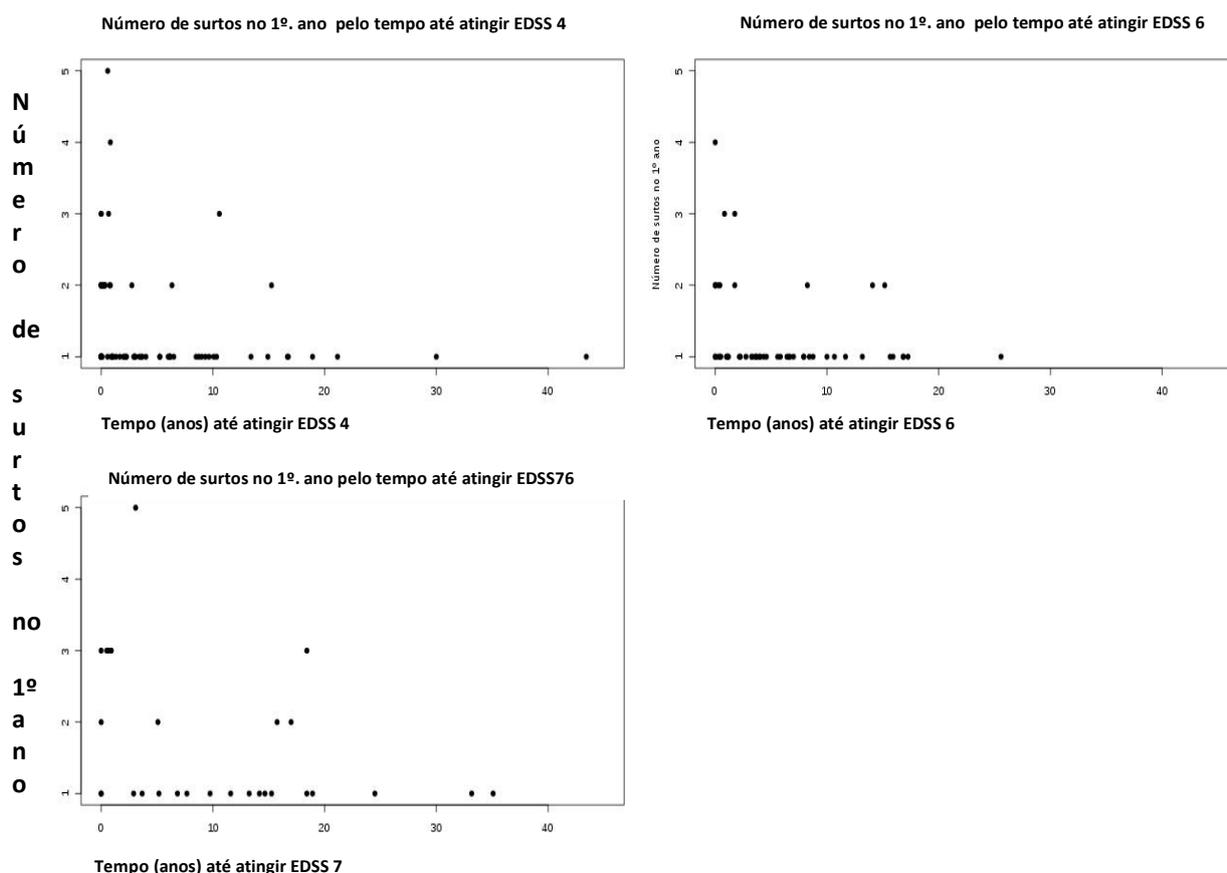






O gráfico 32 mostra que um maior número de surtos é observado nos primeiros cinco anos de evolução da maioria dos pacientes que atinge EDSS 4, 6 ou 7.

Gráfico 32 - Número de surtos no 1º ano de doença pelo tempo até atingir EDSS 4, 6 e 7



b) RM da medula: contribuiu para o diagnóstico em 57,4 % dos casos.

c) Alterações do líquido (LCR):

- Bandas Oligoclonais : utilizadas para diagnóstico em 19,1 %
- Aumento global de IgG no LCR : utilizado em 11,3 % dos casos
- Índice de produção intratecal de IgG aumentado: utilizado em 6,3 % dos casos.

d) Potenciais evocados visuais (PEV): alterados em 51,7 % dos casos.

Comentários: É evidente o papel preponderante da imagem por RM (de crânio mais que de medula) no diagnóstico da Esclerose Múltipla. Nesta série de casos, por exemplo, apenas 9,6% dos pacientes não tiveram seu diagnóstico necessariamente confirmado por RM, parte deles porque não existia o método na época de seu diagnóstico, parte porque não tinham acesso ao exame.

Em segundo lugar (51,7% dos casos) nesta escala de valor para o diagnóstico de EM, está o exame dos Potenciais Evocados Visuais, especialmente importante pela capacidade de mostrar lesões desmielinizantes clinicamente não percebidas.

O exame do líquido (LCR) aparece em último lugar em virtude da moderna e recente ascendência da RM, a qual é capaz de mostrar lesões inflamatórias ativas sem a necessidade de punção lombar. As evidências de atividade autoimune restrita ao SNC, fornecidas principalmente pela detecção de bandas oligoclonais de IgG, continuam sendo uma informação muito valiosa para o diagnóstico, sobretudo nos episódios únicos de desmielinização inflamatória, ou Síndrome Clínica Isolada (CIS), nas formas progressivas primárias e nos casos de diagnóstico mais difícil.

5.8 Avaliação preliminar da terapêutica por imunomoduladores (IM)

Tabela 42 - Média / Variação / D.P. / Mediana do número de surtos de todos os pacientes (n = 146), antes (A.I) e depois (D.I) da introdução dos imunomoduladores

	Média	Variação	D.P.	Mediana
A.I.	2,4	1 a 13	1,8	2
D.I.	1,2	0 a 10	1,6	1

Do ponto de vista desta amostra muito heterogênea de casos, e considerando a média de todos eles, observa-se redução da média e da mediana da quantidade de surtos nos pacientes após iniciar imunomoduladores (DI), em comparação com antes de iniciar os imunomoduladores (AI). Não há dados sobre evolução e contagem das lesões por Ressonância Magnética.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

* Características da Esclerose Múltipla no Ceará:

- Início da doença: metade dos pacientes tem sua doença iniciada entre 20 e 30 anos de idade e mais de 90 % entre 15 e 40 anos de idade.

- Predomínio do sexo feminino, com razão feminino: masculino de 4:1(de 2:1 até 4,2:1) Formas clínicas progressivas desde o início apresentam proporção mulher: homem quase 1:1.

- Percentual de pacientes classificados como pardos em frequência (82,1%) maior que a do IBGE (61,87%); informação de natureza subjetiva, sem relevância.

- Percentual de pacientes com educação de nível superior (33,5%) é mais do dobro da referência regional do IBGE; trata-se de provável viés de seleção de pacientes com mais esclarecimento e mais eficiente acesso a atendimento médico terciário. O fato se enquadra também na “hipótese da higiene” sobre a patogênese da EM.

- Observa-se superficial semelhança da distribuição das faixas etárias de início da doença com uma distribuição normal. Como ocorre com a maioria das variáveis fisiológicas e clínicas, a distribuição é regular, unimodal e assimétrica.

* Sintomas

- Pacientes com comprometimento em mais de um sistema funcional são significativamente diferentes daqueles com comprometimento em um só sistema.

- O comprometimento da fossa posterior, nos homens, tende a ocorrer em associação com outros grupos de sintomas refletindo doença mais disseminada e mais incapacitante no sexo masculino.

- Entre as mulheres, a doença tem início predominantemente abaixo dos 30 anos de idade, ao passo que, entre os homens, há predomínio do início da doença entre 30 e 50 anos. Isto é: as mulheres parecem começar a doença um pouco mais jovens que os homens.

- No exame inicial 67,8 % dos pacientes apresentam distúrbios decorrentes da lesão de tratos longos (piramidais e/ou sensitivos e/ou esfinterianos), isolados ou em associação com outros sintomas. Na última análise, são observados em 80,14 % dos pacientes.

- É mais provável a apresentação inaugural de EM com sintomas visuais, mormente Neurite Óptica, do que com comprometimento de estruturas da fossa posterior

- Não se identifica uma síndrome clínica isolada de valor prognóstico peculiar, nem uma síndrome clínica inicial típica de uma certa faixa etária.

- As formas progressivas de EM, diferem significativamente das formas recorrentes – remitentes do ponto de vista dos sintomas predominantes.

* **Desfechos**

- A mediana e a média do tempo desde o início da doença até atingir EDSS 4 variam inversamente com a faixa etária de início da doença. Ou seja : de modo geral, pacientes mais jovens demoram mais tempo até atingir EDSS 4, e quanto maior a faixa etária de início da doença mais rápida a progressão ou acúmulo de incapacidade até esse nível.

- Aparente tendência do sexo masculino a ter evolução menos favorável, com os homens atingindo desfechos de incapacidade em menor tempo que as mulheres.

- A instalação de incapacidade significativa (aqui reconhecida como EDSS 4) é mais demorada nas formas recorrentes – remitentes. O tempo mediano que as formas RR demoram para atingir EDSS 4 é 3,2 vezes maior que o tempo mediano que as formas EM-P demoram para atingir EDSS 4; e 1,79 vezes maior que o tempo mediano que as formas EM-SP demoram para atingir o EDSS 4.

- A proporção de casos de EM benigna (menos de 5 %) desta série é bem menor do que a relatada na literatura mundial (10 a 20%) e na série brasileira (19,2%) (MOREIRA *et al.*, 2000). Isto se deve, provavelmente ao viés de pacientes mais comprometidos desta casuística.

* **Surtos**

- Os sintomas iniciais são, na maioria, visuais ou por comprometimento de feixes longos, principalmente sensitivos.

- A taxa anualizada de surtos (ou frequência média de surtos por ano) observada neste estudo (0,6) é semelhante à observada na literatura .

-Os dois primeiros surtos da maioria dos pacientes ocorrem nos primeiros 3 anos (tempo mediano de 2,1 anos);

- A quase totalidade de pacientes com 3 ou mais surtos sofre esses surtos nos primeiros 10 anos de doença.

- O tempo entre 1º e 2º surtos tem relação positiva com o tempo para atingir marcos de EDSS 4, 6 e 7, ou seja, quanto menor o tempo entre 1º e 2º surtos mais rapidamente o paciente atingirá esses marcos EDSS; relação positiva semelhante, com os mesmos marcos EDSS, é observada quando considerado o tempo entre 2º e 3º surto e o tempo entre 1º e 3º surto.

* Óbitos

- A duração da doença até o óbito (8 casos, 5,4 %) foi em média de 14,4 (variação de 2 a 22 anos), com mediana de 19; essa sobrevivência é menor do que a de 30 anos relatada na literatura (BRONNUM-HANSEN; KOCH-HENRIKSEN; HYLLESTED, 1994; RICHARDS *et al.*, 2002), mais uma vez por causa do viés de seleção de casos mais graves desta série.

* Tratamento e seus resultados

Observa-se, nessa população de pacientes, redução do número médio de surtos após a introdução dos imunomoduladores (IMs). Essa não representa prova de eficácia dos imunomoduladores, nem seria esse o objetivo primário desse estudo observacional, aberto e não controlado. Os grupos-controle com placebo não são eticamente cabíveis nesse tipo de estudo, em face da abundante literatura que demonstra a eficácia parcial desses medicamentos (JOHNSON *et al.*, 1995; PRISMS, 1998; IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP 1993). A eficácia limitada dos IMs justifica sua classificação com tratamentos “modificadores” da doença.

7 CONCLUSÕES

Esclerose Múltipla, no estado do Ceará (latitude sul entre 2º 46' e 7º 52'), Brasil, embora apresente prevalência baixa (2,9 / 100.000 habitantes), tem características clínicas, epidemiológicas e evolutivas semelhantes às observadas mundialmente, reforçando a hipótese de mecanismos patogênicos ubíquos e comuns a todas as populações; parece haver influência apenas parcial de fatores genéticos e geográficos.

8 POSSÍVEIS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O FUTURO

• Testar, em diferentes doses e vias de administração, os atuais imunomoduladores “parcialmente eficazes” em subconjuntos específicos de pacientes (p. ex.: pacientes recém-diagnosticados; EM-PP)

• Terapia combinada dos imunomoduladores com imunossuppressores.

• Drogas antivirais: valaciclovir ;aciclovir .

• Estratégias ligadas às citocinas e anti-citocinas :

- Inibidores de TNF

- Citocinas “anti-inflamatórias”

- Inibidores de citocinas “pro-inflamatórias”.

• Estratégias de desvio imune” para aumentar a predominância células Th2 / citocinas :

- pentoxifilina

- fator β de crescimento transformante

- IL-10, IL-4 , só ou com corticóides.

• Inibidores da metaloproteinase de matriz :

- D-penicilamina; hidroxiamatato.

• Estratégias relacionadas com o complexo trimolecular :

- Anticorpos monoclonais anti-MHC

- Vacinas com peptídeo hipervariável do MH classe II

- Anticorpos monoclonais anti-células T

- Ligantes de peptídeo alterado

- Estratégias de vacinas de células T (célula T reativa à MBP; vacina com peptídeo do receptor de célula T).

• Estratégias de co-esimulação(anti- B7-1; proteínas de fusão CTLA-4 Ig; interações de ligante CD40/CD40.

• Estratégias de sinalização de moléculas de adesão (anticorpos monoclonais)

• Inibidores da catepsina B

- Varredores de radicais de oxigênio
- Transplante autólogo de medula óssea
- Terapia genética

- Implante de precursores dos oligodendrócitos
- Terapia anti-LINGO

9 LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO E PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS

a) Este estudo é de longa duração com acompanhamento de casos por períodos de tempo muito variáveis – de um ano até quase três décadas (29, 4 anos). Ganha-se na perspectiva do poder de observação de todas as fases da história natural de uma doença crônica de longa duração; perde-se na exatidão das informações, algumas obtidas em retrospecto .

b) Ausência de estudos anatomopatológicos ou histopatológicos dos casos.

c) Ausência de estudos genéticos dos pacientes e seus familiares, especialmente, e inicialmente, genótipos HLA.

d) Utilização exclusiva da escala EDSS para acompanhar a evolução clínica dos pacientes. A escala EDSS - que assim continuamos a chamar por tradição e hábito - em verdade, não é uma escala; é, na prática, uma categorização de variáveis (20 classificações diferentes). A EDSS confere excessiva ênfase à mobilidade do paciente, negligenciando aspectos importantes da doença (dor, fadiga, disfunção cognitiva, qualidade de vida). O padrão bimodal de distribuição dos escores EDSS, observado nesta série e na literatura, indica menor sensibilidade da escala nas etapas intermediárias de incapacidade, de sorte que os pacientes atravessariam essa etapa em menos tempo, e permaneceriam por mais tempo nas etapas inicial (escores 0 a 3) e avançada (escores acima de 6).

e) Ausência de avaliação motora mais detalhada e fina, quantificada e reproduzível; deverão ser conduzidos estudos prospectivos com testes de caminhada cronometrada padronizada e com teste padrão simples de habilidade motora fina das mãos, como, por exemplo, o teste dos “nove furos–nove pinos” (*nine-hole peg test*) ou digitação cronometrada (*finger tapping test*).

f) Ausência de avaliação e acompanhamento cognitivos dos pacientes, com administração de testes e escalas pertinentes; a presença de disfunção cognitiva entra, com pouco peso e de

maneira não específica, como um subitem da escala de sistemas funcionais da EDSS. Em consequência, pouco valor é dado às funções cognitivas.

g) Ausência de avaliação e acompanhamento da variável qualidade de vida (QV), frequentemente alterada de modo não mensurável pela escala EDSS, mas sim por escalas específicas já validadas no Brasil (MENDES *et al.*, 2004).

h) Ausência de avaliação e acompanhamento de aspectos ligados à sexualidade e vida reprodutiva.

i) Ausência de avaliação da regularidade e adesão dos pacientes ao uso dos imunomoduladores injetáveis; presume-se haver irregularidade no uso dos medicamentos injetáveis, os quais, não raramente, acrescentam novos sintomas e incômodos ao dia-a-dia do paciente, em troca de uma perspectiva “estatística” de melhora parcial.

j) A iminente introdução de nova geração de imunomoduladores orais propiciará oportunidade de acompanhamento prospectivo de pacientes e possibilidade de comparação entre tratamentos. Com as devidas limitações levadas em conta, a presente série poderia representar um banco de dados de “controles históricos” de casos de Esclerose Múltipla.

REFERÊNCIAS

- ABRAMSKY, O.; TEITELBAUM, D.; ARNON, R. Effect of a synthetic polypeptide (Cop 1) on patients with multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: preliminary report. **J. Neurol. Sci.**, v. 31, n. 3, p. 433-438, 1977.
- ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Departamento Científico de Neuroimunologia. Diretrizes para o tratamento de esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras. **Arq. Neuropsiquiatr.**,v. 63, n. 3B, p. 892-895, 2005.
- ACHIRON, A.; BARAK, Y.; GOREN, M.; GABBAY, U.; MIRON, S.; ROTSTEIN, Z.; NOY, S.; SAROVA-PINHAS, I. Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 104, Suppl. 1, p. 67-70, 1996.
- ACHIRON, A.; MIRON, S. Intravenous immunoglobulin and multiple sclerosis. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**,v. 29, n. 3, p. 247-254, 2005.
- ACHIRON, A.; PRAS, E.; GILAD, R.; ZIV, I.; MANDEL, M.; GORDON, C.R.; NOY, S.; SAROVA-PINHAS, I.; MELAMED, E. Open controlled therapeutic trial of IVIg in relapsing remitting multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 49, n. 12, p. 1233-1236, 1992.
- ADAMS, J. A.; CORSELLIS, J. A. N.; DUCHEN, L. W. (Ed.). **Greenfield's neuropathology**. London: Edward Arnold,1984.
- ADAMS, J. M. **Multiple sclerosis: scars of childhood: New Horizons and Hope**. Springfield: Charles C. Thomas, 1977.
- ADAMS, J. M.; IMAGAWA, D. T. Measles antibodies in multiple sclerosis. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**,v. 111, p. 562-566,1962.
- ADONI, T.; LINO, A.M.M.; GAMA, P.P.; APOSTOLOS-PEREIRA, S. L.; MARCHIORI, P.E KOK, F.; CALLEGARO, D. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. **Mult. Scler.**, v. 16, n. 1, p. 81-86, 2010.
- ADONI, T. **Neuromielite óptica recorrente: aspectos clínicos, imunológicos e imagenológicos**. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011.
- AHARONI, R.; KAYHAN, B.; EILAM, R.; SELA, M.; ARNON, R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor *in situ*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**,v. 100, p. 14157-14162, 2003.
- ALAJOUANINE, T.; AKERMAN, A. Attitude de la main dans une poussée monobrachiale astéréognosique de la sclérose en plaques. **Rev. Neurol.**, v. 1, p. 318-322, 1931.

ALAM, J.; MCALLISTER, A.; SCARAMUCCI, J.; JONES, W.; ROGGE, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of interferon beta 1-a (IFN β -1a) in healthy volunteers after intravenous, subcutaneous or intramuscular administration. **Clin. Drug Invest.**, v.14, n. 1, p. 35-43, 1997.

ALBUTT, T. C. On the ophthalmoscopic signs of spinal cord disease. **Lancet**, v. 1, p. 76-78, 1870.

ALEXANDER, L. New concept of critical steps in the course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response. **Arch. Neurol. Psychiatr.**, v. 66, p. 253-258, 1951.

ALLEN, I. V. **Demyelinating diseases**. In: ADAMS, J.A.; CORSELLIS, J.A.N.; DUCHEN, L.W. (Ed.). **Greenfield's neuropathology**. London: Edward Arnold Publishers, 1984. cap. 9., p. 338-384.

ALLISON, R. S.; MILLER, J. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis: a report to the Northern Ireland Hospitals Authority on the results of a three year survey. **Ulster Med. J.**, v. 23, Suppl. 2, p. 1-92, 1954.

ALTER, M. Multiple sclerosis in the Negro. **Arch. Neurol.**, v.7, p. 83-91, 1962.

ALTER, M.; YAMMOOR, M.; HARSHE, M. Multiple sclerosis and nutrition. **Arch. Neurol.**, v. 31, p. 267-272, 1974.

ALTER, M. *et al* Multiple sclerosis in Israel. Prevalence among immigrants and native-born inhabitants. **Arch. Neurol.**, v. 7, p. 253, 1962.

ALTER, M.; OKIHIRO, M. When is multiple sclerosis acquired ? **Neurology**, v. 21, p. 1030-1036, 1971.

AMATO, M. P.; PONZIANI, G.; BARTOLOZZI, M. L.; SIRACUSA, G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. **J. Neurol. Sci.**, v.168, n. 2, p. 96-106, 1999.

AMATO, M. P.; PONZINI, G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. **Neurol. Sci.**, v. 21, p. S831-S838, 2000.

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. **Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee on ms and trauma**. Minneapolis, 1999.

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. Assessment of plasmapheresis. **Neurology**, v. 47, p. 840-843, 1996.

AMES, F. R.; BOWEN, R. M. First coloured South African with multiple sclerosis confirmed by necropsy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 42, n. 8, p. 731-733, 1979.

AMES, F. R.; LOUW, S. Multiple sclerosis in coloured South Africans. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 40, p. 729-735, 1977.

ANDERSON, U. G. *et al.* Down-regulation of cytokine production and interleukin-2 receptor expression by pooled human IgG. **Immunology**, v. 79, n. 2, p. 211-216, 1993.

ANDLIN-SOBOCKI, P. *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe. **Eur. J. Neurol.**, v. 12, Suppl. 1, p. 1-27, 2005.

ARAUJO, C. R; MOREIRA, M. A; LANA-PEIXOTO, M. A. Profile of the Brazilian scientific production in Multiple Sclerosis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 39, p. 1143-1148, 2006.

ARNASON, B. G. W. *et al.* TNF neutralization in MS – results of a randomized, placebo controlled multicenter study. **Neurology**, v. 53, p. 457-465, 1999.

ARNOLD, D. L. *et al.* Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 36, p. 76-82, 1994.

ARNON, R. *et al.* Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by Cop-1 – relevance to multiple sclerosis. **Isr. J. Med. Sci.**, v. 25, p. 686-689, 1989.

ASCHERIO, A. *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 5, p. 327-332, 2001.

ÅSTRÖM, K. E. *et al.* Progressive multifocal leuko-encephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. **Brain**, v. 81, n. 1, p. 93-111, 1958.

AUSTRALIA AND NEW ZEALAND MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS CONSORTIUM (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. **Nat. Genet.**, v. 41, n. 7, p. 824-828, 2009.

AVIS, S. P.; PRYSE-PHILLIPS, W. E. Sudden death in multiple sclerosis associated with sun exposure: a report of two cases. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 22, p. 305-307, 1995.

AWAD, A. *et al.* Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. **J. Neuroimmunol.**, v. 219, p. 1-7, 2010.

AXTELL, R. S. *et al.* T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. **Nat. Med.**, v. 16, p. 406-412, 2010.

BABINSKI, J. Du phénomène des orteils et de sa valeur sémiologique. **Sem. Med.**, v. 18, p. 321-322, 1898.

BABINSKI, J. **Étude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques**. Paris: G. Masson, 1885.

BAILEY, P. Incidence of multiple sclerosis in United States troops. **Arch. Neurol. Psychiatry**, v. 7, p. 582-583, 1922.

BAKER, D. G. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. **J. Appl. Physiol.**, v. 92, p. 1779-1780, 2002.

BAKSHI, R. *et al.* Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. **Eur. J. Neurol.**, v. 5, p. 35-48, 1998.

BALDWIN, M. V. A clinico-experimental investigation into the psychologic aspects of multiple sclerosis. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 115, p. 229-342, 1952.

BALÓ, J. Encephalitis periaxialis concentrica. **Arch. Neurol. Psychiatr.**, v. 19, p. 242-264, 1928.

BARACCHINI, C. *et al.* Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. **Neurology**, v. 77, n. 9, p. 844-850, 2011.

BARANZINI, S. E. The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 21, p. 596-605, 2009.

BARANZINI, S. E. *et al.* Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. **Hum. Mol. Genet.**, v. 18, n. 4, p. 767-778, 2009.

BARBELLION, W. N. P. **The journal of a disappointed man and a last diary.** London: Hogarth Press, 1984.

BARKER, L. Association for Research in Nervous and Mental Disease. **Multiple sclerosis (Disseminated Sclerosis).** New York: Paul Hoeber, 1922.

BARKHOF, F. *et al.* Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Brain**, v. 120, p. 2059-2069, 1997.

BARNA, B. P. *et al.* Interferon-beta impairs induction of HLA-DR antigen expression in cultured adult human astrocytes. **J. Neuroimmunol.**, v. 23, p. 45-53, 1989.

BARNES, D. *et al.* The longstanding multiple sclerosis lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. **Brain**, v. 114, pt. 3, p. 1271-1280, 1991.

BARNETT, M. H.; PRINEAS, J. W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. **Ann. Neurol.**, v. 55, p. 458-468, 2004.

BATES, D. *et al.* A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 52, n. 1, p. 18-22, 1989.

BAUER, H. J.; HANEFELD, F. A. **Multiple Sclerosis: its impact from childhood to old age.** London: Saunders, 1993.

BEHREND, R. C. Multiple sclerosis in Europe. **Eur. Neurol.**, v. 2, p. 129, 1969.

BERGER, J. R. *et al.* Multiple sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. **Neurology**, v. 39, n. 3, p. 324-329, 1989.

BETTELLI, E. *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. **Nature**, v. 441, n. 7090, p. 235-238, 2006.

BEUTLER, E. *et al.* The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 4, p. 1716-1720, 1996.

BIELEKOVA, B. *et al.* Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. **Nature Med.**, v. 6, p. 1167-1175, 2000.

BIELEKOVA, B. *et al.* Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon β . **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, p. 8705-8708, 2004.

BIELEKOVA, B. *et al.* Intrathecal effects of daclizumab treatment of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 77, n. 21, p. 1877-1886, 2011.

BING, R.; REESE, H. Die multiple Sklerose in der Nordwestschweiz. **Schw. Med. Wchenschr.**, v. 56, p. 30-34, 1926.

BIOGEN'S IFN- β -1a reduces progression of disability in multiple sclerosis. **Clin. Courier**, v. 12, p. 1-4, 1994.

BITSCH, A. *et al.* Lesion development in Marburg's type of acute multiple sclerosis: from inflammation to demyelination. **Mult. Scler.**, v. 5, n. 3, p. 138-146, 1999.

BLANCO, Y. *et al.* Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. **Lancet Neurol.**, v. 4, n. 1, p. 54-63, 2005.

BÖ, L. *et al.* Detection of MHC class II-antigens on macrophages and microglia, but not on astrocytes and endothelia in active multiple sclerosis lesions. **J. Neuroimmunol.**, v. 51, p. 135-146, 1994.

BORNSTEIN, M. B. *et al.* A placebo-controlled double-blind randomized two-center pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. **Neurology**, v. 41, p. 533-539, 1991.

BORNSTEIN, M. B. *et al.* A pilot trial of Cop1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 408-414, 1987.

BORNSTEIN, M. B. *et al.* Multiple sclerosis: trial of a synthetic polypeptide. **Ann. Neurol.**, v. 11, p. 317-319, 1982.

BOSCA, I. *et al.* Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. **Neurology**, v. 71, p. 457-458, 2008.

BOSTER, A. *et al.* Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. **Lancet Neurol.**, v. 7, n. 2, p. 173-183, 2008.

BOURDETTE, D.; SIMON, J. The radiologically isolated syndrome: is it very early multiple sclerosis? **Neurology**, v. 72, n. 9, p. 780-781, 2009.

- BRAIN, W. R. Critical review: disseminated sclerosis. **QJM**, v. 23, p. 343-391, 1930.
- BRAMWELL, B. The prognosis in disseminated sclerosis; duration in two hundred cases of disseminated sclerosis. **Edinburgh Med. J.**, v. 18, p. 15-23, 1917.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais**. Brasília, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esclerose Múltipla. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 2010. n. 184, p. 679. Seção 1.
- BRAY, P. F. *et al.* Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 37, p. 94-96, 1983.
- BREEDVELD, F. C. *et al.* The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 1, p. 26-37, 2006.
- BREX, P. A. *et al.* Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 70, n. 3, p. 390-393, 2001.
- BRICKNER, R. Studies of the pathogenesis of multiple sclerosis, II. Evidence of the presence of an abnormal lipase in the blood in multiple sclerosis. **Bull. Neurol. Inst. NY**, v. 1, p. 105, 1931.
- BRICKNER, R. M. The significance of localized vasoconstrictions in multiple sclerosis. **Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.**, v. 28, p. 236-244, 1950.
- BRILL, V. *et al.* IGIV in neurology: evidence and recommendations. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 26, p. 139-152, 1999.
- BRITO FERREIRA, M. L. *et al.* Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 62, n. 4, p. 1027-1032, 2004.
- BROCKE, S. *et al.* Microbial peptides and superantigens in the pathogenesis of autoimmune diseases of the central nervous system. **Semin. Immunol.**, v. 10, p. 57-67, 1998.
- BRONNUM-HANSEN, H.; KOCH-HENRIKSEN, N.; HYLLESTED, K. Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. **Neurology**, v. 44, p. 1901-1907, 1994.
- BROOKS, B. R.; WALKER, D. L. Progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurol. Clin.**, v. 2, p. 299-313, 1984.
- BROWN, M. G. *et al.* How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? **Neurology**, v. 69, p. 1498-1507, 2007.

BROWN, P.; TSAI, T.; GAJDUSEK, D.C. Seroepidemiology of human papovaviruses. Discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. **Am. J. Epidemiol.**, v. 102, p. 331-340, 1975.

BRÜCK, W. *et al.* Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. **Ann. Neurol.**, v. 42, p. 783-793, 1997.

BULMAN, D.; EBERS, G. The geography of multiple sclerosis reflects genetic susceptibility. **J. Trop. Geog. Neurology**, v. 2, p. 66-72, 1992.

BUNGE, M. B.; BUNGE, R. P.; RIS, H. Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in the adult cat spinal cord. **J. Biophys. Biochem. Cytol.**, v. 10, p. 67-94, 1961.

BURKS, J. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. **Expert. Rev. Neurother.**, v. 5, p. 153-164, 2005.

BURT, R. K. *et al.* Bone marrow transplantation for multiple sclerosis. **Bone Marrow Transplant.**, v. 16, p. 1-6, 1995.

BURT, R. K. *et al.* Bone marrow transplantation for multiple sclerosis: returning to Pandora's box. **Immunol. Today**, v. 18, p. 559-561, 1997.

BURT, R. K. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. **Blood**, v. 102, p. 2373-2378, 2003.

BURT, R. K. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 62, p. 860-864, 2005.

BURT, R. K. *et al.* Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. **Lancet Neurol.**, v. 8, p. 244-253, 2009.

CALA, L. A.; MASTAGLIA, F. L. Computerized axial tomography in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 1, n. 7961, p. 689, 1976.

CALABRESI, P. A. *et al.* VLA-4 expression on peripheral blood lymphocytes is downregulated after treatment of multiple sclerosis with interferon-beta. **Neurology**, v. 49, p. 1111-1116, 1997.

CALABRESI, P. A. *et al.* An open-label trial of combination therapy with interferon beta 1-a and oral methotrexate in MS. **Neurology**, v. 58, p. 314-317, 2002.

CALLEGARO, D. *et al.* The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. **Acta Neurol. Scand.**, v. 104, p. 208-213, 2001.

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

CALLEGARO, D. *et al.* Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose múltipla. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 60, n. 3B, p. 869-886, 2002.

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

CAMPBELL, A. M. G. *et al.* Disease of the nervous system occurring among research workers on swybak in lambs. **Brain**, v. 70, p. 50-59, 1947.

CAMPBELL, A. M. G. *et al.* Lead in relation to disseminated sclerosis. **Brain**, v. 73, n. 1, p. 52-71, 1950.

CARDOSO, E. *et al.* Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 64, n. 3B, p. 727-730, 2006.

CARLYLE, I. P. Multiple sclerosis: a geographical hypothesis. **Med. Hypotheses**, v. 49, n. 6, p. 477-486, 1997.

CARMICHAEL, E. A. The aetiology of disseminated sclerosis: some criticism of recent work especially with regard to the "Spherula insularis". **Proc. R. Soc. Med.**, v. 34, p. 591-599, 1931.

CASSETTA, I.; IULIANO, G.; FILIPPINI, G. Azathioprine for multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 4, CD003982, 2007.

CENDROWSKI, W. Combined therapeutic trial in multiple sclerosis: hydrocortisone hemisuccinate with cyclophosphamide or cytosine arabinoside. **Acta Belg. Neurolog.**, v. 73, p. 209-219, 1973.

CENDROWSKI, W. Therapeutic trial of multiple sclerosis using immunosuppressive agents. **Neurol. Neurochir. Pol.**, v. 3, n. 4, p. 475-479, 1969.

CHALLONER, P. *et al.* Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 92, n. 16, p. 7442-7444, 1995.

CHARCOT, J. M. Histologie de la sclérose em plaques. **Gaz. Hôp.**, v. 141, p. 554-558, 1868.

CHARCOT, J. M. **Leçons sur lês maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière**. Paris: Ed. Bourneville, 1872.

CHASE, W. M. A. A critique of attempts at passive transfer of sensitivity to nervous tissue. In: KIES, M. W.; ALVORD, E. C. (Ed.). **Allergic encephalomyelitis**. Springfield, IL: Thomas, 1959. p. 348-374.

CHEVASSUT, K. Aetiology of disseminated sclerosis. **Lancet**, v. 1, p. 522-560, 1930.

CLANET, M. *et al* A randomized, double-blinded, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. **Neurology**, v. 59, n. 10, p. 1507-1517, 2002.

CLARKE, J. G. **Multiple sclerosis: a new theory concerning cause and cure**. Sheffield: New Age Science Press, 1983.

COHEN, B.A. *et al*. Identifying and treating patients with suboptimal responses. **Neurology**, v. 63, p. S33-S40, 2004.

COHEN, J. A. *et al*. GROUP TS. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v.362, p. 402-415, 2010.

COHEN, M. M. (Ed.) **The American Academy of Neurology: the first 50 years – 1948 – 1998**. St. Paul: American Academy of Neurology, 1998.

COLES, A. J. *et al*. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, p. 1786-1801, 2008.

COLES, A. J. *et al*. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 354, p. 1691-1695, 1999a.

COLES, A. J. *et al*. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. **Ann Neurol.**, v. 46, p. 296-304, 1999b.

COMI, G. *et al*. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. **Lancet**, v. 357, p. 1576-1582, 2001a.

COMI, G. *et al*. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 49, p. 290-297, 2001b.

COMI, G. *et al*. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIB study. **Lancet**, v. 371, p. 2085-2092, 2008.

COMI, G. *et al*. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. BMT-MS Study Group. **J. Neurol.**, v. 247, p. 376-382, 2000.

COMPSTON, A. Remyelination in multiple sclerosis: a challenge for therapy. The 1996 European Charcot Foundation Lecture. **Mult. Scler.**, v.3, p. 51-70, 1997.

COMPSTON, A. Risk factors for multiple sclerosis: Race or Place? **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 53, p. 821-823, 1990.

COMPSTON, A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 51, n. 10, p. 1249-1252, 1988.

COMPSTON, A. *et al.* **McAlpine's multiple sclerosis.**, 4th ed. London: Elsevier, 2005.

COMPSTON, D. A. S. Genetic factors in the aetiology of multiple sclerosis. In: MCDONALD, W. I.; SILBERBERG, D. H. (Ed.). **Multiple sclerosis.** London: Butterworth, 1986. p. 56-73.

COMPSTON, D. A. S.; BATCHELOR, J. R.; MCDONALD, W. I. B. Lymphocytes alloantigens associated with multiple sclerosis. **Lancet**, v. 2, n. 7998, p. 1261-1265, 1976.

CONFAVREUX, C. *et al.* EDMUS, an European database for multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 55, p. 671-676, 1992.

CONFAVREUX, C. *et al.* Peut-on prédire l'évolution de la sclérose en plaques? **Rev. Neurol.**, v. 154, p. 624-628, 1998a.

CONFAVREUX, C. *et al.* Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 285-291, 1998b.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. **Brain**, v. 129, p. 595-605, 2006a.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 15, p. 257-266, 2002.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. **Brain**, v. 129, p. 606-616, 2006b.

CONFAVREUX, C. *et al.* Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 20, p. 1430-1438, 2000.

CONFAVREUX, C. *et al.* Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 319-326, 2001.

CONWAY, D.; COHEN, J.A. Combination therapy in multiple sclerosis (Review). **Lancet Neurol.**, v. 9, n. 3, p. 299-308, 2010.

COO, H.; ARONSON, K.J. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. **Neuroepidemiology**, v.23, n. 1/2, p. 1-12, 2004.

COOK, S. D. *et al.* Combination total lymphoid irradiation and low dose corticosteroid therapy for progressive multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**, v. 91, p. 22-27, 1995.

COOK, S. D. Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. **Lancet**, v. 1, n. 8495, p. 1405-1409, 1986.

COOK, S. D. *et al.* Multiple sclerosis and canine distemper on Key West, Florida. **Lancet**, v. 329, p. 1426-1427, 1987.

COOK, S. D.; DOWLING, P.C. A possible association between house pets and multiple sclerosis. **Lancet**, v. 1, p. 980-982, 1978

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

CRANER, M. J. *et al.* Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, n. 21, p. 8168-8173, 2004.

CREE, B. A. C. *et al.* Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 63, p. 2039-2045, 2004.

CROSS, A. H.; PARKS, B. J. The four seasons of multiple sclerosis. Editorial. **Neurology**, v. 75, n. 9, p. 762-763, 2010.

CRUVEILHIER, J. **Medical tracts**. [S.l.]: Wellcome Library, 1828.

CURRIER, R. D. *et al.* Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 56, p. 1217-1218, 1993.

DALE, R. C. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. **Brain**, v. 123, p. 2407-2422, 2000.

DALTON, C. M. *et al.* Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. **J. Neurol.**, v. 251, p. 407-413, 2004.

DAVENPORT, C. B. Multiple sclerosis from the standpoint of geographic distribution and race. **Arch. Neurol. Psychiatry**, v. 8, p. 51-58, 1922..

DAVIE, C. A. *et al.* Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axonal loss. **Brain**, v. 118, p. 1583-1592, 1995.

DAWSON, J. W. The histology of disseminated sclerosis. **Trans. Royal Soc. Edingurgh**, v. 50, p. 517-740, 1916.

DE KEYSER, J. *et al.* Astrocytes as potential targets to suppress inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis. **Neurochem. Int.**, v. 57, n. 4, p. 446-450, 2010.

DE RIDDER, D. *et al.* Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. **J. Urol.**, v. 159, n. 6, p. 1881-1884, 1998.

DE SEZE, J. *et al.* Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. **Brain**, v. 124, p. 1509-1521, 2001b.

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

DE STEFANO, N. *et al.* Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. **Arch. Neurol.**, v. 58, p. 65-70, 2001.

DEAN, G. *et al.* Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 57, p. 1064-1069, 1994.

DEAN, G. Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South African-born and in white immigrants to South Africa. **Brit. Med. J.**, v. 2, p. 724-730, 1967.

DEAN, G.; GRAY, R. Do nurses or doctors have an increased risk of developing multiple sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 53, p. 899-902, 1990.

DELACK, E. **Prokarin® for multiple sclerosis**. Disponível em:
<<http://www.elainedelack.com/>>. Acesso em: 20 out 2011.

DENNY-BROWN, D. Multiple sclerosis: The clinical problem. **Am. J. Med.**, v. 12, p. 501-509, 1952.

DÉVIC, M. E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. **Bull. Méd.**, v. 8, p. 1033-1034, 1894.

DICHGANS, M. A new cause of hereditary small vessel disease: angiopathy of retina and brain. **Neurology**, v. 60, p. 8-9, 2003.

DOYLE, F. H. *et al.* Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. **Lancet**, v. 318, p. 53-57, 1981.

DRACHMAN, D. A. *et al.* Cyclophosphamide in exacerbations of multiple sclerosis: therapeutic trial and a strategy for pilot drug studies. **J. Neurol.**, v. 38, p. 592-597, 1975.

Du PRÉ, J. **Brahms, Chopin & Franck: Cello Sonatas**, Daniel Barenboim. 2000. Disponível em:<www.emiclassics.com>. Acesso em: 2 Set. 2011.

DUBOIS, V. *et al.* Prevalence of JC virus viraemia in HIV-infected patients with or without neurological disorders: a prospective study. **J. Neurovirol.**, v. 4, p. 539-544, 1998.

DWORKIN, R. H. *et al.* Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double blind trials. **Neurology**, v. 34, p. 1441-1445, 1984.

DWYER, G. *et al.* Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Iron Deposition on Susceptibility-Weighted Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. **Neurology**, v. 74, n. 9, Suppl. 2, p. A-239, 2010.

DYMENT, D. A. *et al.* A multigenerational family with multiple sclerosis. **Brain**, v. 125, p. 1474-1482, 2002.

EBERS, G. C. Environmental factors and multiple sclerosis. **Lancet Neurol.**, v.7, n. 3, p. 268-277, 2008.

EBERS, G.C. *et al.* A population-based study of multiple sclerosis in twins. **N. Engl. J. Med.**, v. 315, p. 1638-1642, 1986.

EBERS, G.C. Immunology. In: PATTY D.W.; EBERS G.C. (Ed.). **Multiple sclerosis**. Philadelphia: FA Davis, 1999. cap. 11, p. 403-426.

EDAN, G. *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 62, p. 112-118, 1997.

EDMUND, J.; FOG, T. Visual and motor instability in multiple sclerosis. **Arch. Neurol. Psychiatry**, v. 73, p. 316-323, 1955.

EDWARDS, S. *et al.* Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 64, p. 736-741, 1998.

ELIAN, M.; NIGHTINGALE, S.; DEAN, G. Multiple sclerosis among the United Kingdom born children of immigrants from the Indian Subcontinent, Africa and the West Indies. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 53, p. 906-911, 1990.

ELKHALIFA, A.; WEINER, H. Cyclophosphamide Treatment of MS: Current Therapeutic Approaches and Treatment Regimens. **Int. MS J.**, v. 17, n. 1, p. 12-18, 2010.

ELVEBACK, L. R.; GUILLIER, C. L.; KEATING, F. R. Health, normality, and the ghost of Gauss. **JAMA**, v. 211, p. 69-75, 1970.

EMBRY, A. F. *et al.* Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 48, n. 2, p. 271-272, 2000.

EMRE, M.; DE DECKER, C. Effects of cigarette smoking on motor functions in patients with multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v.49, p. 1243-1247, 1992.

ENG, P. M. *et al.* Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. **Neurology**, v. 67, p. 884-886, 2006.

ENGELHARDT, B. *et al.* The development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse requires alpha-4-integrin but not alpha-4-beta-7-integrin. **J. Clin. Invest.**, v. 102, p. 2096-2105, 1998.

ENGELL, T. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**, v.79, p. 428-430, 1989.

FARINOTTI, M. *et al.* Dietary interventions for multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 1, CD004192, 2007.

FARRELL, R. A. *et al.* Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. **Neurology**, v. 73, p. 32-38, 2009.

FAZEKAS, F. *et al.* Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. **Neurology**, v. 71, n. 4, p. 265-271, 2008.

FAZEKAS, F. *et al.* Intravenous immunoglobulin in MS: Promise or failure? **J. Neurol. Sci.**, v. 259, n. 1/2, p. 61-66, 2007.

FAZEKAS, F. *et al.* Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. **Lancet**, v. 349, p. 589-593, 1997.

FAZEKAS, F. *et al.* MRI results from the European Study on Intravenous Immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis (ESIMS). **Mult. Scler.**, v. 11, p. 433-440, 2005.

FERGUSON, B. *et al.* Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. **Brain**, v. 120, p. 393-399, 1997.

FERRARO, A. Pathology of demyelinating diseases as an allergic reaction in the brain. **Arch. Neurol. Psychiatr.**, v. 52, p. 443-483, 1944.

FEUILLET, L. *et al.* Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v. 13, n. 1, p. 124-127, 2007.

FILIPPI, M.; AGOSTA, F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. **J. Magn. Reson. Imaging**, v. 31, p. 770-788, 2010.

FILIPPI, M. *et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. **Brain**, v. 126, p. 433-437, 2003.

FILIPPI, M. *et al.* Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". **Neurology**, v. 57, p. 731-733, 2001.

FILIPPI, M. *et al.* Benign and secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary quantitative MRI study. **J. Neurol.**, v. 241, n. 4, p. 246-251, 1994.

FILIPPI, M. *et al.* MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 53, p. 1705-1710, 1999.

FISCHER, B. H.; MARKS, M.; REICH, T. Hyperbaric oxygen treatment of multiple sclerosis. **N. Eng. J. Med.**, v. 308, p. 181-186, 1983.

FISNIKU, L. K. *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. **Brain**, v. 131, p. 808-817, 2008.

FLEMING, J. O; COOK, T. D. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. **Neurology**, v. 67, p. 2085-2086, 2006.

FLEMING, J. *et al.* Vitamin D treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a MRI-based pilot study. **Neurology**, v. 54, Suppl. 3, p. A338, 2000.

- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA drug safety communication:** safety update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm>>. Acesso em: 26 abr. 2011.
- FORD, B.; TAMPIERI, D.; FRANCIS, G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. **Neurology**, v. 42, p. 250-252, 1992.
- FRAGOSO, Y. D.; FIORE, A. P. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São Paulo-Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 63, n. 3B, p. 741-744, 2005.
- FRANK, M. M. *et al* The effect of intravenous immune globulin on complement-dependent immune damage of cells and tissues. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 62, p. S82-86, 1992.
- FRANKLIN, R. J.; FRENCH-CONSTANT, C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 9, n. 11, p. 839-855, 2008.
- FREEDMAN, M. S. *et al*. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. **Mult. Scler.**, v. 16, p. 503-510, 2010.
- FREEDMAN, M. S. *et al*. **Betaseron® in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment (BENEFIT):** effects of immediate vs. early onset of interferon-beta-1b treatment. [S.l.]: American Academy of Neurology Annual Meeting 2007. S02.004.
- FREEDMAN, M. S. *et al*. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. **Mult. Scler.**, v. 11, p. 41-45, 2005.
- FREEMAN, W.; COHEN, R. Electroencephalographic and pneumoencephalographic studies of multiple sclerosis. **Arch. Neurol. Psych.**, v.53, p. 246-247, 1945.
- FRENCH, J.; GRONSETH, G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. **Neurology**, v. 71, p. 1634-1638, 2008.
- FRIDKIS-HARELI, M.; STROMINGER, J. L. Promiscuous binding of synthetic copolymer 1 to purified HLA-DR molecules. **J. Immunol.**, v. 160, p. 4368-4397, 1998.
- FRITH, J. A. History of multiple sclerosis: an Australian perspective. **Clin. Exp. Neurol.**, v.25, p. 7-16, 1988.
- FROHMAN, E.M. *et al*. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. **Arch. Neurol.**, v. 63, n. 4, p. 614 – 619, 2006
- FROSCH, M. P.; ANTHONY, D. C.; DE GIROLAMI, U. O Sistema nervoso central. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO N. (Ed.). **Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 23.

FUKAZAWA, T. *et al.* Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms with multiple sclerosis in Japanese. **J. Neurol. Sci.**, v. 166, p. 47-52, 1999.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Fundação produzirá medicamento contra rejeição de transplantes.** Disponível em:

<<http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infolid=3886&sid=9>>. Acesso em: 30 abr. 2011.

GAJDUSEK, D. C.; GIBBS Jr., C. J.; ALPERS, M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. **Nature**, v. 209, n. 5025, p. 794-796, 1966.

GALE, C. R. Migrant studies in multiple sclerosis. **Progr. Neurobiol.**, v. 47, p. 425-448, 1995.

GARCEA, O. *et al.* Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American Experts Meeting. **Mult. Scler.**, v. 15, n. 3, Suppl., p. S1-S12, 2009.

GASPARI, E. **A ditadura escancarada.** São Paulo: Companhia das Letras, 2002.

GAULT, F. **De la neuromyéélite optique aiguë.** Thesis. Université de Lyon, 1895.

GAY, D.; DICK, G. Is multiple sclerosis caused by an oral spirochete? The evidence. In: ROSE, F. C.; JONES, R. (Ed.). **Multiple Sclerosis: Immunological, Diagnostic and Therapeutic Aspects.** London: John Libby, 1987.

GHADIRIAN, P. *et al.* Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. **Int. J. Epidemiol.**, v. 27, p. 845-852, 1998.

GHALIE, R. G. *et al.* A study of therapy-related acute leukemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v.8, p. 441-445, 2002.

GILBERT, J. J.; SADLER, M. Unsuspected multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 40, p. 533-536, 1983.

GILDEN, D. H. *et al.* The search for virus in multiple sclerosis brain. **Mult. Scler.**, v. 2, n. 4, p. 179-183, 1996.

GIORGIO, A. *et al.* Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. **Neurology**, v. 77, n. 21, p. 1896-1899, 2011.

GIOVANNONI, G.; EBERS, G. Multiple sclerosis: the environment and causation. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 20, p. 261-268, 2007.

GIOVANNONI, G.; THORPE, J. Is it multiple sclerosis or not? (Editorial). **Neurology**, v. 57, p. 1357-1358, 2001.

GLANZMANN, F. L. Die nervösen Komplikationen von Varizellen, Variole Vakzine. **Schweiz. Med. Wschr.**, v. 57, p. 145, 1927.

GÖKSEL KARATEPE, A. *et al.* Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. **Int. J. Rehabil. Res.**, v. 34, n. 4, p. 290-298, 2011.

GONSETTE, R. E. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v. 1, p. 329-332, 1996.

GONSETTE, E.; DEMONTY, L.; DELMOTTE, P. Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis. **J. Neurol.**, v. 214, n. 3, p. 173-181, 1976.

GOODIN, D. S. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. **PLoS One**, v. 4, n. 2, p. e4565, 2009.

GOODIN, D. S. *et al.* The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis – Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 61, p. 1332-1338, 2003.

GOODKIN, D. E. *et al.* The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, v. 41, n.1, p. 20-25, 1991.

GOODKIN, D. E. *et al.* Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 37, p. 30-40, 1995.

GOODKIN, D. E. *et al.* Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analysis of serial MRIs. **Neurology**, v. 47, p. 1153-1157, 1996.

GRANIERI, E. *et al.* The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. **Neurology**, v. 55, p. 842-847, 2000.

GRANT, I. *et al.* Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset of exacerbation of multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, v. 52, p. 8-13, 1989.

GREEN, A. J. *et al.* Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. **Brain**, v. 133, pt. 6, p. 1591-1601, 2010.

GREENFIELD, J. G.; KING, L. S. Observations on the histopathology of the cerebral lesions in disseminated sclerosis. **Brain**, v. 59, p. 445-458, 1936.

GREGORY, S. G. *et al.* Multiple sclerosis genetics group; interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. **Nat. Genet.**, v. 39, p. 1083-1091, 2007.

GRØNLIE, S. A. *et al.* Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. **J. Neurol.**, v. 247, n. 2, p. 129-133, 2000.

GRØNNING, M. *et al.* Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study. **Acta Neurol. Scand.**, v. 88, p. 247-250, 1993.

GRØNNING, M.; MELLGREN, S. I. Multiple sclerosis in the two northernmost counties of Norway. **Acta Neurol. Scand.**, v. 72, p. 321-327, 1985.

GRONSETH, G.; FRENCH, J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. **Neurology**, v. 71, p. 1639-1643, 2008.

GROSSMAN, R. I. *et al.* Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. **Radiology**, v. 161, p. 721-725, 1986.

GUSEV, E. *et al.* Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. **Acta Neurol. Scand.**, v. 94, p. 386-394, 1996.

GUTHRIE, T. C. Visual and motor changes in patients with multiple sclerosis. **Neurol. Psychiatry**, v. 65, p. 437-451, 1951.

HADER, W. J. *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex County, Ontario, Canada. **Neurology**, v. 38, p. 617-621, 1988.

HADER, W. J. *et al.* The occurrence of multiple sclerosis in the Hutterites of North America. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 23, n. 4, p. 291-295, 1996.

HAFLER, D. A. *et al.* Immunologic responses of progressive multiple sclerosis patients treated with an anti-T-cell monoclonal antibody, anti-T12. **Neurology**, v. 36, p. 777-784, 1986.

HAFLER, D. A. *et al.* Anti-CD4 and anti-CD2 monoclonal antibody infusions in subjects with multiple sclerosis: immunosuppressive effect and human anti-mouse responses. **J. Immunol.**, v. 141, p. 131-138, 1988.

HAFLER, D. A. *et al.* Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, p. 851-862, 2007.

HALL, G. *et al.* Beta-interferon and multiple sclerosis. **Trends Neurosci.**, v. 20, p. 63-67, 1997.

HALL, M. **On the Diseases and Derangements of the Nervous System.** London: Baillière, 1841.

HALLIDAY, A. M.; MCDONALD, W. I.; MUSHIN, J. Delayed pattern-evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity. **Trans. Ophthalmol. Soc. UK**, v. 93, p. 315-324, 1973.

HALLIDAY, A.M.; MCDONALD, W.I.; MUSHIN, J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. **Lancet**, p. 982-985, 1972.

HAMMOND, S. R. *et al.* Multiple sclerosis in Australia: prognostic factors. **J. Clin. Neurosci.**, v. 7, p. 16-19, 2000a.

HAMMOND, S. R. *et al.* The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. **Brain**, v. 123, p. 968-974, 2000b.

HARTUNG, H. P. *et al.* What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? **J. Neurol.**, v. 251, Suppl. 5, p. 12-29, 2004.

HARTUNG, P. *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. **Lancet**, v. 360, p. 2018-2025, 2002.

HAUGHTON, V. M. *et al.* The contracting cord sign of multiple sclerosis. **Neuroradiology**, v. 17, p. 207-209, 1979.

HAUSER, S. L. *et al.* B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, p. 676-688, 2008.

HAUSER, S. L.; GOODIN, D. S. Multiple sclerosis. In: LONGO, D. L.; KASPER, D. L.; JAMESON, J. L.; FAUCI, A.S.; HAUSER, S. L.; LOSCALZO, J. (Eds). **Harrison's Principles of Internal Medicine.**, 18th ed. New York: McGraw Hill, 2011. cap. 380, p. 3395-3409.

HAWKER, K. O. *et al.* Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. **Ann. Neurol.**, v. 66, n. 4, p. 460-471, 2009.

HAWKINS, S. A.; MCDONNELL, G. V. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 148-152, 1999.

HAYES, C. E. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 59, p. 531-535, 2000.

HAYMAKER, W.; SCHILLER, F. (Ed.). **The Founders of neurology**. 2nd ed. Springfield: Charles C. Thomas, 1970.

HE, D. *et al.* Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 10, CD008876, 2011.

HEAD, H. **Collection on Henry Head**: records of Head's examination of pilgrims to the shrine of St. Bernadette at Lourdes, France. Paris: Wellcome Library, 1895.

HERNAN, M.; OLEK, M.; ASCHERIO, A. Cigarette smoking and incidence of multiples sclerosis. **Am. J. Epidemiol.**, v. 154, p. 69-74, 2001.

HOHFELD, R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: principles, problems and perspectives. **Brain**, v.120, p. 865-916, 1997.

HOHFELD, R. Therapeutic strategies in multiple sclerosis. I. Immunotherapy. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.**, v. 354, p. 1697-1710, 1999.

HOLZ, A. *et al.* Myelin-associated oligodendrocytic basic protein: identification of an encephalitogenic epitope and association with multiple sclerosis. **J. Immunol.**, v. 164, p. 1103-1109, 2000.

HOMMES, O. *et al.* Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 364, p.1149-1156, 2004.

HOMMES, O.; MAAS-ENRIQUEZ, M. ESIMS – an ongoing clinical trial in secondary progressive multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v.6, p. S27-S32, 2000.

HORNABROOK, R. W. The prevalence of multiple Sclerosis in New Zealand. **Acta Neurol. Scand.**, v. 47, p. 426-438, 1971.

HORTON, B.T. *et al.* Treatment of multiple sclerosis by the intravenous administration of histamine. **JAMA**, v. 124, p. 800-801, 1944.

HOUFF, S. A. *et al.* Involvement of JC virus-infected mononuclear cells from the bone marrow and spleen in the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 301-305, 1988.

HOUTCHENS, M. K. *et al.* Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 69, p. 1213-1223, 2007.

HUNTER, S. F.; HAFLER, D. A. Ubiquitous pathogens: links between infection and autoimmunity in MS? **Neurology**, v. 55, p. 164-165, 2000.

IBGE. **Características étnico-raciais da população**: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça, 2008. Rio de Janeiro, 2011a.

IBGE. Ceará. **Censo demográfico 1020. Resultados preliminares de amostra**. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=ce&tema=resultprelamostra_censo2010>
Acesso em: 30 abr. 2011b.

ICHELSON, R. R. Cultivation of spirochetes from spinal fluid of multiple sclerosis cases and negative controls. **Proc. Soc. Exp. Biol.**, v. 95, p. 57-58, 1957.

IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neurology**, v. 43, n. 4, p. 655-661, 1993.

IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP; THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. **Neurology**, v. 45, p. 1277-1285, 1995.

INSTITUTE FOR STATISTICS AND MATHEMATICS. **Statistical data analysis R (Rkward 0.5.3)**. Disponível em: <<http://www.r-project.org>>. Acesso em: 15 set 2011.

IOANNIDIS, J. P. A.; PANAGIOTOU, O. A. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. **JAMA**, v. 305, n. 21, p. 2200-2210, 2011.

IOANNIDIS, J. P. A. Why most published research findings are false. **PLoS Med.**, v. 2, n. 8, p. e124, 2005.

ISACS, A.; LINDENMANN, J. Virus interference I: the interferon. **Proc. R. Soc. Lond.**, v.147, p. 258-267, 1957.

ITOYAMA, Y. *et al.* Distribution of papovavirus, myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in progressive multifocal leukoencephalopathy lesions. **Ann. Neurol.**, v.11, p. 396-407, 1982.

JACOBS, L. *et al.* Intrathecally administered natural human fibroblast interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis: results of a multicenter double-blind study. **Arch. Neurol.**, v. 44, p. 589-595, 1987.

JACOBS, L. *et al.* Multicenter double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. **Lancet**, v. 2, n. 8521-22, p. 1411-1414, 1986.

JACOBS, L. *et al.* Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. **Science**, v. 214, p. 1026-1028, 1981.

JACOBS, L.; JOHNSON, K.P. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 51, p. 1245-1252, 1994.

JACOBS, L. D. *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 898-904, 2000.

JACOBS, L. D. *et al.* Intramuscular interferon beta a-1 for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). **Ann. Neurol.**, v. 38, p. 285-294, 1996.

JELLIFFE, S. E. Emotional and psychological factors in multiple sclerosis. In: _____. **Multiple sclerosis: an investigation by the Associations for Research in Nervous and Mental Disease.** New York: Paul Hoeber, 1921. p. 82-90.

JELLINEK, E. H. Heine's illness : the case for multiple sclerosis. **J. R. Soc. Med.**, v. 83, p. 516-519, 1990.

JERSID, C. *et al.* Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. **Lancet**, v. 2, p. 1221-1225, 1973.

JESUINO Jr., L. D.; CARNEIRO, D. S. D. Multiple sclerosis: epidemiology study from reference center of the Universidade Federal de Goiás. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, Supl. 1, p. 34, 2009.

JIANG, H. *et al.* Interferon β -1b reduces interferon γ -induced antigen presenting capacity of human glial and B cells. **J. Neuroimmunol.**, v. 61, p. 17-25, 1995.

JIN, Y. P. *et al.* Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. **Mult. Scler.**, v. 9, n. 2, p. 135 -141, 2003.

JOHNSON, K. P. *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. **Neurology**, v. 45, p. 1268 -1276, 1995.

JOHNSON, K. P. *et al* Recombinant human beta interferon treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study results. **Neurology**, v. 40, Suppl. 1, p. 261, 1990.

JOHNSON, K. P. The historical development of interferons as multiple sclerosis therapies. **J. Mol. Med.**, v. 75, n. 2, p. 89-94, 1997.

JOHNSON, M. A. *et al*. Magnetic resonance imaging: serial observations in multiple sclerosis. **Am. J. Neuroradiol.**, v. 5, n. 5, p. 495-499, 1984.

JOSEPH, J. *et al*. Downregulation of interferon-gama-induced class II expression on human glioma cells by recombinant interferon-beta: effects of dosage treatment schedule. **J. Neuroimmunol.**, v. 20, p. 39-44, 1988.

JOY, J. E.; JOHNSTON Jr., R.B. (Ed.): **Multiple sclerosis: current status and strategies for the future**. Washington, D.C : National Academy Press , 2001.

JUNGI, T. W. *et al*. Effects of IgG for intravenous use on Fc receptor mediated phagocytosis by human monocytes. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 82, p. 163-169, 1990.

KABAT, E. A. *et al*. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. **J. Clin. Invest.**, v. 21, p. 571-577, 1942.

KAIROS. **Preços de medicamentos constantemente atualizados**. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com/>>. Acesso em: 18 nov 2011.

KALRA, R. *et al*. Effect of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T-cells and depletes IP3-sensitive Ca(+2) stores. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 293, p. 166-171, 2000.

KAPPOS, L. *et al*. Cyclosporine versus azathioprine in the long term treatment of multiple sclerosis: results of the German multi-centre study. **Ann. Neurol.**, v. 23, p. 56-63, 1988.

KAPPOS, L. *et al*. European multicenter trial of deoxyspergualin (DSG) versus placebo: results of the first interim analysis. **J. Neurol.**, v. 241, Suppl. 1, p. S27, 1994.

KAPPOS, L. *et al*. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. **Lancet Neurol.**, v. 6, p. 431-441, 2007.

KAPPOS, L. *et al*. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB study. **Lancet**, v. 372, p. 1463-1472, 2008.

KAPPOS, L. *et al*. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. **Neurology**, v. 63, p. 1788-1795, 2004a.

KAPPOS, L. *et al*. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. **Neurology**, v. 63, p. 1779-1787, 2004b.

KARPUSAS, M. *et al.* The structure of human interferon-beta: implications for activity. **Cell Mol. Life Sci.**, v. 54, p. 1203-1216, 1998.

KATO, A. *et al.* Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. **J. Neurovirol.**, v. 10, p. 244-249, 2004

KATZ, D. *et al.* Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 34, p. 661-669, 1993.

KEBIR, H. *et al.* Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. **Nat. Med.**, v. 13, n. 10, p. 1173-1175, 2007.

KELLY, V. M.; NELSON, L. M.; CHAKRAVARTY, E. F. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. **Neurology**, v. 73, p. 1831-1836, 2009.

KERMODE, A. G. *et al.* Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis: pathogenetic and clinical implications. **Brain**, v. 113, p. 1477-1489, 1990.

KESSELRING, J.; BEER, S. Clinical data bank at the University Department of Neurology, Bern, Switzerland: basis for an epidemiological study of multiple sclerosis in a high prevalence area. **Ital. J. Neurol. Sci.**, Suppl. 6, p. 29-34, 1987.

KHAN, O. *et al.* Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v. 11, n. 6, p. 646-651, 2005.

KHAN, O. A. *et al.* A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFN beta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. **Mult. Scler.**, v. 7, p. 349-353, 2001b.

KHAN, O. A. *et al.* Clinical course before and after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 56, p. A355, 2001a.

KHATRI, B. O. *et al.* Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. **Neurology**, v. 35, p. 312-319, 1985.

KHOURY, S. J. *et al.* Immunologic effects of mitoxantrone therapy in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 58, Suppl. 3, p. A245-246, 2002.

KIES, M. W.; MURPHY, J. B.; ALVORD, E. C. Fractionation of guinea pig brain proteins with encephalitogenic activity. **Fed. Proc.**, v. 19, p. 207, 1960.

KIES, M. W. *et al.* Encephalitogenic activity of bovine basic proteins. **Science**, v. 151, p. 821-822, 1966.

KLEIN, J.; SATO, A. The HLA system. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 702-708, 2000.

KNOWLES, W.A. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 577, p. 19-45, 2006.

KORNEK, B.; LASSMAN, H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. **Brain Pathol.**, v. 9, p. 651-656, 1999.

KOZIOL, J. A.; FENG, A. C. Seasonal variations in exacerbations and MRI parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neuroepidemiology**, v. 23, n. 5, p. 217-223, 2004.

KRUPP, L. B. *et al.* Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 6, n. 17, p. 1500-1507, 2011.

KUENZ, B. D. F.; BERGER, T.; REINDL, M. Diagnostic biomarkers in multiple sclerosis. **Expert Opin. Med. Diagn.**, v. 1, p. 225-233, 2007.

KUHLE, J. *et al.* Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 76, p.1206-1213, 2011.

KURLAND, L. T. *et al.* Swine flu vaccine and multiple sclerosis. **JAMA**, v. 251, p. 2672-2675, 1984.

KURLAND, L. T. Trauma and multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 36, Suppl., p. S33-S37, 1994a.

KURLAND, L. T.; WESTLUND, K. B. Epidemiologic factors in the etiology and prognosis of multiple sclerosis. **Ann. N Y Acad. Sci.**, v. 58, p. 682, 1954.

KURLAND, L. T. The frequency and geographic distribution of multiple sclerosis as indicated by mortality statistics and morbidity surveys in the United States and Canada. **Am. J. Hyg.**, v.55, p. 457-476, 1952.

KUROIWA, Y. *et al.* Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: clinical analysis of 1.084 cases. **Neurology**, v. 25, p. 845-851, 1975.

KUROIWA, Y. History of multiple sclerosis studies in Japan. In: KUROIWA, Y. (Ed.). **Multiple sclerosis in Asia**. Proceedings of the Asian Multiple Sclerosis Workshop. Tokyo: University of Tokyo Press, 1977. p. 3-5.

KUROIWA, Y.; SHIBASAKI, H.; IKEDA, M. Prevalence of multiple sclerosis and its north-south gradient in Japan. **Neuroepidemiology**, v. 2, p. 62-69, 1983.

KURTZKE, J. F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: parts I and II. **Acta Neurol. Scand.**, v. 51, n. 2, p. 110-157, 1975.

KURTZKE, J. F. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 5, p. 580-583, 1955.

KURTZKE, J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 11, p. 686-694, 1961.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, p. 1444-1452, 1983.

KURTZKE, J. F.; BEEBE, G. W.; NORMAN Jr., J. E. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. **Neurology**, v. 29, n. 9 pt. 1, p. 1228-1235, 1979.

KURTZKE, J. F.; BERLIN, L. The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis: preliminary report. **Ann. Rev. Tuberc.**, v. 70, p. 577-592, 1954.

KURTZKE, J. F.; DEAN, G.; BOTHA, D. P. J. A method for estimating the age of immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. **S. Africa Med. J.**, v. 44, p. 663-669, 1970.

KURTZKE, J. F.; DELASNERIE-LAUPRÊTRE, N.; WALLIN, M. T. Multiple sclerosis in North African migrants to France. **Acta Neurol. Scand.**, v. 98, p. 302-309, 1998.

KURTZKE, J. F.; GURDMUNDSSON, K. R.; BERGMANN, S. Multiple sclerosis in Iceland: a postwar epidemic. **Neurology**, v. 30, p. 437, 1980.

KURTZKE, J. F. *et al.* Microbiology in multiple sclerosis: evaluation of Ichelson's organism. **Neurology**, v. 12, p. 915-922, 1962.

KURTZKE, J. F. *et al.* Studies on the natural history of multiple sclerosis, 7: correlates of clinical changes in an early bout. **Acta Neurol. Scand.**, v. 49, p. 379-395, 1973.

LANGER-GOULD, A. *et al.* Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 66, p. 958-963, 2009.

LANGER-GOULD, A. *et al.* Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. **Arch. Neurol.**, v. 63, p. 1686-1691, 2006.

LARNER, A. J. A etiological role of viruses in multiple sclerosis: a review. **J. R. Soc. Med.**, v. 79, n. 7, p. 412-417, 1986.

LARSEN, P. D.; BLUMER, L. C.; BRAY, P. F. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 35, p. 435-438, 1985.

LASSMANN, H. *et al.* Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 38, p. 99-102, 1981.

LASSMANN, H. *et al.* Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. **J. Neuroimmunol.**, v. 86, p. 213-217, 1998.

LATERRE, E. C. *et al.* Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. **Neurology**, v. 20, n. 10, p. 982-990, 1970.

LAUPACIS, A. *et al.* An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 1728-1733, 1988.

LEBRUN, C. *et al.* Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 79, p.195-198,2008.

LEIBOWITZ, U.; ALTER, M. Clinical factors associated with increased disability in multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**, v.46, p. 53-70, 1970.

LEITE, A. C. C. B. *et al.* Esclerose múltipla no Rio de Janeiro: apresentação clínica em 51 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 48,supl., p. 66A, 1990.

LENNON, V. A. *et al.* A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. **Lancet**, v. 364, p. 2106, 2004.

LEPPERT, D. *et al.* Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 40, p. 846-852, 1996.

LEVY, G. Mão instável atáxica de Alajouanine-Akerman. Resgate de um sinal semiológico . **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 57, n. 2-A, p. 326-328, 1999.

LHERMITTE, F. *et al.* Long term immunosuppression in multiple sclerosis. A 15 years' study with azathioprine. **Rev. Neurol. (Paris)**, v. 140, p. 553-558, 1984.

LI, D. K.; PATTY, D.W. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**,v.46, p. 197-206, 1999.

LIMBERG, C. C. The geographic distribution of multiple sclerosis and its estimated prevalence in the United States. **Assoc Res Nerv Mental Dis.** 28, p. 15-24, 1950.

LIPTON, M. M.; FREUND, J. The transfer of experimental allergic encephalomyelitis in the rat by means of parabiosis. **J. Immunol.**, v. 71, p. 380-384, 1953.

LISAK, R. P. Overview of the rationale for immunomodulating therapies, in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 38, Suppl. 2, p. 5-8, 1988.

LIU, Z. *et al.* Immunomodulatory effects of interferon beta-1ain multiple sclerosis. **J. Neuroimmunol.**,v. 112, p.153-162, 2001.

LOBEL, E. *et al.* Copolymer-1. **Drugs Future**, v. 21, p. 131-134, 1996.

LORBER, B. Are all diseases infectious? Another look. **Ann. Intern. Med.**, v.131, p. 989-990,1999.

LU, H.T. *et al.* Interferon (IFN) beta acts downstream of IFN- gamma-induced class II transactivator messenger RNA accumulation to block major histocompatibility complex class

II gene expression and requires the 48-kD DNA-binding protein, ISGF3-gamma. **J. Exp. Med.**, v.182, p.1517-1525, 1995.

LUBLIN, F. History of modern multiple sclerosis therapy. **J. Neurol.**, v. 252, Suppl. 3, p. III/3 – III/9, 2005.

LUBLIN, F. D.; BAIER, M.; CUTTER, G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 61, p. 1528-1532, 2003.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. **Neurology**, v. 46, p. 907-911, 1996.

LUCCHINETTI, C. *et al.* A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. **Brain**, v. 125, p. 1450, 2002.

LUCCHINETTI, C. *et al.* Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. **Brain Pathol.**, v. 6, p. 259-274, 1996.

LUCCHINETTI, C. *et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. **Ann. Neurol.**, v. 47, p. 707-717, 2000.

LYNCH, S. G. *et al.* Desferroxamine in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. **Mult. Scler.**, v. 2, p. 157-160, 1996.

MACKAY, R. P. The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. **Ann. Intern. Med.**, V. 33, n. 2, p. 298-320, 1950.

MACKAY, R. P.; HIRANO, A. Forms of benign multiple sclerosis: report of two 'clinically silent' cases discovered at autopsy. **Arch. Neurol.**, v. 17, p. 588-600, 1967.

MAEDER, R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th. Century? **Acta Neurol. Scand.**, v. 60, p. 189-192, 1979.

MAGLIOZZI, R. *et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. **Brain**, v. 130, p. 1089-1104, 2007.

MALHOTRA, A. S.; GOREN, H. The hot bath test in the diagnosis of multiple sclerosis. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 246, p. 1113-1114, 1981.

MALMGREN, R. *et al.* The effect of stress on the course of multiple sclerosis. In: SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION, 10th, 1984, Vancouver, BC. **Presentation.** Vancouver, 1984.

MALUCCHI, S. *et al.* Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 70, p. 1119-1127, 2008.

MANDRIOLI, J. *et al.* A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis: cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. **J. Neurol.**, v. 255, p. 1023-1031, 2008.

MARBURG, O. Die Sogenannte akute multiple sklerose (encephalomyelitis periaxialis scleroticans). **Jahrb. Psychiatr. Neurol.**, v. 27, p. 1, 1906.

MARRIE, R. A. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. **Lancet Neurol.**, v. 3, p. 709-718, 2004.

MARRIE, R.A.; GOLDMAN, M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. v. 13, n. 9, p. 1176-1182, 2007.

MARRIE, R. A. *et al.* Multiple sclerosis and antecedent infection. **Neurology**, v. 54, p. 2307-2310, 2000.

MARTINELLI, V. *et al.* Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. **Neurology**, v. 77, n. 21, p. 1887-1895, 2011.

MAUCH, E. *et al* Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 242, p. 96-102, 1992.

MCALLISTER, L. D.; BEATTY, P. G.; ROSE, J. Allogeneic bone marrow transplant for chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple sclerosis. **Bone Marrow Transplant**, v. 19, p. 395-397, 1997.

MCALPINE, D. The benign form of multiple sclerosis: a study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. **Brain**, v. 84, p.186-203, 1961.

MCALPINE, D. The problem of disseminated sclerosis. **Brain**, v. 69, p. 233-250, 1946.

MCALPINE, D. The treatment of disseminated sclerosis. **Lancet**, v. 2, p. 82-83, 1925.

MCALPINE, D.; COMPSTON, N. D. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. **QJM**, v. 21, p.135-167, 1952.

MCALPINE, D.; COMPSTON, N. D.; LUMSDEN, C. E. **Multiple sclerosis**. Edinburgh: E&S Livingston, 1955.

MCALPINE, D. *et al.* **Multiple sclerosis: a reappraisal**. 2nd. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972.

MCCALL, M. G. *et al* Frequency of multiple sclerosis in three Australian cities – Perth, Newcastle and Hobart. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 31, p. 1, 1968.

MCDONALD, W. I. Rachele Fishman-Matthew Moore Lecture: the pathological and clinical dynamics of multiple sclerosis. **J. Neuropathol. Exp.Neurol.**, v. 53, n. 4, p. 338-343, 1994.

MCDONALD, W. I. Attitudes to the treatment of multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**, v. 40, p. 667-670, 1983.

MCDONALD, W. I. Chance and design. **J. Neurol.**, v. 246, p. 654-660, 1999.

MCDONALD, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 50, p. 121-127, 2001.

MCDONALD, W. I. *et al.* The pathological evolution of multiple sclerosis [Review]. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, v. 18, p. 319-334, 1992.

MCDONALD, W. I. Relapse, remission and progression in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 20, p. 1486-1487, 2000.

MCDONALD, W. I. The mystery of the origin of multiple sclerosis. Gowers Lecture. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 49, p. 113-123, 1986.

MCDONNELL, G. V. *et al.* Clinical presentation of primary progressive multiple sclerosis 10 years after the incidental finding of typical magnetic resonance imaging brain lesions: the subclinical stage of primary progressive multiple sclerosis may last 10 years. **Mult. Scler.**, v. 9, p. 210-212, 2003.

MCFARLAND, H. F.; MARTIN, R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. **Nat. Immunol.**, v. 8, p. 913-919, 2007.

MCMICHAEL, A. J.; HALL, A. J. Multiple sclerosis and ultraviolet radiation: time to shed more light. **Neuroepidemiology**, v. 20, n. 3, p. 165-167, 2001.

MEADE, C. J. *et al.* Reduction by linoleic acid of the severity of experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig. **J. Neurol. Sci.**, v.35, p. 291-308, 1978.

MEDAER, R. *et al.* Depletion of myelin basic protein autoreactive T cells by T-cell vaccination: pilot trial in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 346, p. 807-808, 1995.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC). **Biomarkers**. This call is now closed for applications and is only available for reference purposes. Disponível em: <<http://www.mrc.ac.uk/Fundingopportunities/Calls/Biomarkers/MRC004512>>. Acesso em: 26 abr. 2011

MEIER, D. *et al.* Seasonal prevalence of MS disease activity (Podcast). **Neurology**, v. 75, n. 9, p. 799-806, 2010.

MELCON, M. O. *et al.* Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v. 14, n. 5, p. 656-662, 2008.

MELONI, G. *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis and concomitant Ph+ acute leukemia. **Haematologica**, v. 84, p. 665-667, 1999.

MENDES, M.F. *et al.* Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 62, n. 1, p. 108-130, 2004.

MERTIN, J. *et al.* Double blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. **Lancet**, v. 2, n. 8294, p. 351-354, 1982.

MI, S. *et al.* Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. **Ann. Neurol.**, v. 65, p. 304-315, 2009.

MI, S. *et al.* LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. **Nat. Med.**, v. 13, p.1228-1233, 2007.

MILANESE, C. *et al.* Double blind controlled study of intrathecal beta-interferon in multiple sclerosis: clinical and laboratory results . **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 53, p. 554-557, 1990.

MILLAC, P.; MILLER, H. Cyclophosphamide in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 1, n. 7598, p. 783, 1969.

MILLER, A. **Update on multiple sclerosis**. [S.l.]: American Academy of Neurology, 2011 .

MILLER, D. H. *et al.* A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 15-23, 2003.

MILLER, D. H. *et al.* The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brain stem and spinal cord. **Ann. Neurol.**, v. 26, p. 635-639, 1989.

MILLER, D. H. *et al.* Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: Concerted Action Guidelines. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 54, p. 683-688, 1991.

MILLER, D. H. *et al.* Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. **Mult. Scler.**, v. 14, p. 1157-1174, 2008.

MILLER, H.; CENDROWSKI, W.; SHAPIRA, K. Multiple sclerosis and vaccination. **BMJ**, v. 2, p. 210-213, 1967.

MILLER, D. H. *et al.* Multiple Sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin. **Lancet**, v. 1, p. 127-129, 1961.

MILLER, D. H. *et al.* Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. **Neurology**, v. 38, n. 2, p. 175-179, 1988.

MILLER, D. H. Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society's task force **Mult. Scler.**, v. 1, n. 6, p. 335 – 338, 1996.

MILLIGAN, N. M.; NEWCOMBE, R.; COMPSTON, D. A. S. High dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical effects. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 50, p. 511-516, 1987.

- MILLS, R. J.; YAP, L.; YOUNG, C. A. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 3, CD005029, 2009.
- MILO, R; PANITCH, H. Additive effects of COP-1 and IFN-beta on immune responses to myelin basic protein. **Neurology**, v. 44, suppl. 2, p. A212-A213, 1994.
- MIRAVALLE, A.; CORBOY, J. R. Therapeutic options in multiple sclerosis: five new things. **Neurol. Clin. Pract.**, v. 75, Suppl. 1, p. S22-S26, 2010.
- MODI, G. *et al.* Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 70, p. 500-505, 2001.
- MOHAN, N. *et al.* Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 2862-2869, 2001.
- MOHR, D. C. *et al.* Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. **Neurology**, v. 55, p. 55-61, 2000.
- MONTALBAN, X. *et al.* Preliminary CHOICE results: a phase 2, randomized, double-blind, placebo controlled multicentre study of subcutaneous daclizumab in patients with active, relapsing forms of multiple sclerosis on interferon beta. **Mult. Scler.** v. 13, p. S18, 2007.
- MONTALBAN, X. *et al.* MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. **Neurology**, v. 74, p. 427-434, 2010.
- MONTEIRO, L. *et al.* Association between allergies and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Acta Neurol. Scand.**, v. 123, n. 1, p. 1-7, 2011.
- MOORE, G. R. W. *et al.* A pathology-MRI study of the short-T2 component in formalin-fixed multiple sclerosis brain. **Neurology**, v. 55, n. 10, p. 1506-1510, 2000.
- MORAIS, F. **Chatô, o rei do Brasil**. São Paulo: Companhia das Letras, 1994.
- MOREIRA, M. A. *et al.* Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 58, n. 2B, p. 460-466, 2000.
- MOREIRA, M. Aspectos históricos. In: TILBERY, C. P. (Ed.). **Esclerose múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos**. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 1, p. 2.
- MORRIS, J. C. The case of the late Dr. C.W. Pennock. **Am. J. Med. Sci.**, v. 56, p. 138-144, 1868.
- MORTENSEN, J. T.; BRONNUM-HANSEN, H.; RASMUSSEN, K. Multiple sclerosis and organic solvents. **Epidemiology**, v. 9, p. 168-171, 1998.
- MÜLLER, R. Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. **Arch. Neurol. Psychiatry**, v. 66, p. 561-570, 1951.
- MÜLLER, R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology: course and prognosis. **Acta Med. Scand.**, v. 222, Suppl., p. 1-214, 1949.

MURRAY, T. J. **Multiple sclerosis: the history of a disease.** New York: Demos, 2005.

MURRAY, T. J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. **J. Neurol. Sci.**, v. 277, Suppl. 1, p. 3-8, 2009.

MYERS, L.W.*et al.* Pentoxifylline is not a promising treatment for multiple sclerosis in progression phase. **Neurology**, v. 51, p. 1483-1486,1998.

MYHR, K. M. *et al.* Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. **Mult. Scler.**,v. 7, p. 59-65, 2001.

NAGANO, Y.; KOJIMA, Y. Inhibition de l'infection vaccinale par un facteur liquide dans le tissu infecté par le virus homologue. **CR Soc. Biol.**, v. 152, p. 1627, 1958.

NARLOCH, L. **Guia politicamente incorreto da história do Brasil.** São Paulo: Leya, 2009.

NATHANSON, N.; PALSSON, P. A.; GUDMUNDSSON, G. Multiple sclerosis and canine distemper in Iceland. **Lancet**, v. 2, p. 1127-1129,1978.

NEUHAUS, O. *et al* Multiple sclerosis: mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro. **J. Neuroimmunol.**, v.168, p. 128-137,2005.

NEUHAUS, O. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. **J. Neurol. Sci.**, v. 259, p. 27-37, 2007.

NEUHAUS, O. *et al.* Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis.**Neurology**, v. 56, p. 702-708,2001.

NEUHAUS, O; KIESEIER, B.C; HARTUNG, H.P. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis.**Neurotherapeutics**, v. 4, n. 4, v. 654-660, 2007.

NISIPEANU, P; KORCZYN, A. D. Psychological stress as a risk factor for exacerbation in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 43, p. 1311-1312,1993.

NOSEWORTHY, J. *et al.* Disease-modifying treatments in multiple sclerosis. In: COMPSTON, A.; CONFAVREUX, C. **McAlpine's multiple sclerosis.** 4th ed.. London: Elsevier, 2006. cap. 18, p. 183-272.

NOSEWORTHY, J. *et al.* Multiple sclerosis after age 50. **Neurology**, v. 33, p.1537-1544, 1983.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. **Neurology**, v. 56, p. 1514-1522, 2001.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. **Neurology**, v. 55, p. 1135-1143, 2000a.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. **Neurology**, v. 44, p. 16-20, 1994.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. **Neurology**, v. 43, p. 1401-1406, 1993.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* Medical progress; Multiple sclerosis. **N. Eng. J. Med.**, v. 343, n. 13, p. 938-952, 2000b.

NOSEWORTHY, J. H.; EBERS, G. C.; GENT, M. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma-exchange in progressive multiple sclerosis. **Lancet**, v. 337, p. 441-446, 1991.

NOSEWORTHY, J. H.; KIRKPATRICK, P. Fresh from the pipeline: Natalizumab. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v. 4, n. 2, p. 101-102, 2005.

NOSEWORTHY, J. H. *et al.* The Mayo Clinic – Canadian Cooperative trial of sulfasalazine in active multiple sclerosis. **Neurology**, v. 51, p. 1342-1352, 1998.

NOSEWORTHY, J. H. Progress in determining the cause and treatment of multiple sclerosis. **Nature**, v. 399, Suppl., p. A40-A47, 1999.

NUIJTEN, M. J.; HUTTON, J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. **Value Health**, v. 5, n. 1, p. 44-54, 2002.

O'CONNOR, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. **Neurology**, v. 59, Suppl. 3, p. S1-S33, 2002.

O'RIORDAN, J. I. *et al.* Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 64, p. 353-357, 1998.

OH, S. J.; CALHOUN, C. L. Multiple sclerosis in the Negro **J. Natl. Med. Assoc.**, v. 61, n.5, p. 388-392, 1969.

OKSENBERG, J. R.; BARANZINI, S. E. Multiple Sclerosis genetics—is the glass half full, or half empty? **Nat. Rev. Neurol.**, v. 6, n. 8, p. 429-437, 2010.

OKSENBERG, J. R. *et al.* The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. **Nat. Rev. Genet.**, v. 9, p. 516-526, 2008.

OKSENBERG, J. R. *et al.* Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. **Am. J. Hum. Genet.**, v.74, p. 160-167, 2004.

OKSENBERG, J. R. *et al.* Polymorphic markers of human T cell receptor alpha and beta genes. Family studies and comparison of frequencies in healthy individuals and patients with multiple sclerosis and myasthenia gravis. **Hum. Immunol.**, v. 22, p. 111-121, 1988.

OKSENBERG, J. R. *et al.* Limited heterogeneity of rearranged T cell receptor V alpha transcripts in brains of Multiple Sclerosis patients. **Nature**, v. 345, p. 344-346, 1990.

OKUDA, D. T. *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. **Neurology**, v.72, p. 800–805, 2009.

OLIVEIRA, E. M. L. *et al.* Esclerose Múltipla: Estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v.57, n.1, p. 51-55, 1999.

OLIVEIRA, E. M. L.; GABBAI, A. L. Esclerose múltipla. In: SCHOR, N. (Ed.). **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM: Neurologia**. Barueri: Manole, 2011. cap. 34, p. 417.

OPPENHEIM, H. **Zur Pathologie der disseminierten Sklerose**. Berlin: Klin Wschr, 1887.

ORMEROD, I. E. C. *et al.* The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. **Brain**, v.110, p. 1579-1616, 1987.

OTTERVALD, J. *et al.* Multiple sclerosis : identification and clinical evaluation of novel CSF biomarkers. **J. Proteomics**, v. 73, p. 1117-1132, 2010.

PADGETT, B. L. *et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. **Lancet**, v.1, p. 1257-1260, 1971.

PADGETT, B. L.; WALKER, D. L. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. **J. Infect. Dis.**, v. 127, p. 467-470, 1973.

PALFFY, G.; MEREI, F. T. The possible role of vaccines and sera in the pathogenesis of multiple sclerosis. **World Neurol.**, v. 2, p. 167-72, 1961.

PANELIUS, M. Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**, v. 45, Suppl. 39, p. 1-82, 1969.

PAPAI-ALVARENGA, R. M. *et al.* Esclerose múltipla: perfil clínico e epidemiológico no Rio de Janeiro. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 48, Suppl., p. 63A, 1990.

PATERSON, P. Y. Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. **J. Exp. Med.**, v. 111, p. 119-135, 1960.

PATY, D. W.; LI, D. K.; KOOPMANS, R. MRI in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, v. 55, n. 10, p. 978, 1992.

PATY, D. W.; POSER, C. **The Diagnosis of multiple Sclerosis**. New York: Thieme – Stratton, 1984.

PATY, D. W. *et al.* Magnetic Resonance Imaging (MRI) as an outcome measure in multiple sclerosis. **Neurorehabil. Neural Repair**, v. 7, n. 3/4, p.117-129, 1993.

- PATY, D. W. *et al.* MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. **Neurology**, v. 38, p. 180-185, 1988.
- PEARCE, J. M. S. Historical descriptions of multiple sclerosis. **Eur. Neurol.**, v. 54, n. 1, p. 49-53, 2005.
- PENA, S. D. J. Humanidade sem raças? **Folha de São Paulo**, 2008. Publifolha.
- PENA, S. D. J. *et al.* The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e17063, 2011.
- PENFIELD, W. Oligodendroglia and its relation to classical neuroglia. **Brain**, v. 47, p. 430-452, 1924.
- PETTE, M. *et al.* Interferon-beta interferes with the proliferation but not with the cytokine secretion of myelin basic protein-specific T-helper type 1 lymphocytes. **Neurology**, v. 49, p. 385-392, 1997.
- PHADKE, J. G.; BEST, P. V. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 46, p. 414-420, 1983.
- PIATON, G. *et al.* Remyelination in multiple sclerosis. **Prog. Brain Res.**, v. 175, p. 453-464, 2009.
- PIORO, E. P. *et al.* Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. **Ann. Neurol.**, v. 68, p. 693-702, 2010.
- PIRKO, I. *et al.* Gray matter involvement in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 68, p. 634-642, 2007.
- PITTOCK, S. J. *et al.* Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. **Arch. Neurol.**, v. 63, n. 4, p. 611-614, 2006.
- PITTOCK, S. J. *et al.* Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. **Neurology**, v. 62, p. 601-606, 2004b.
- PITTOCK, S. J. *et al.* Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. **Neurology**, v. 62, p. 51-59, 2004a.
- PLUCHINO, S. *et al.* Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in nonhuman primates. **Ann. Neurol.**, v. 66, p. 343-354, 2009.
- PLUCHINO, S. *et al.* Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. **Nature**, v. 422, p. 688-694, 2003.
- POHL, D. *et al.* Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. **Neurology**, v. 64, p. 888-890, 2005.

POLMAN, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Ann. Neurol.**, v. 69, p. 292–302, 2011.

POLMAN, C. H. *et al.* Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revision to the “McDonald Criteria”. **Ann. Neurol.**, v.58, p. 840-846, 2005.

POLMAN, C. H. *et al.* a randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 899-910, 2006.

POSER, C. M; VAN BOGAERT, L. Natural history and evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis. **Acta Psychiatr. Neurol. Scand.**, v. 31, n. 3, p. 285-331, 1956.

POSER, C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann. Neurol.**,v. 13, n. 3, p. 227-231,1983.

POSER, C. M. Onset symptoms of multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**,v. 58, p. 253-254, 1995.

POSER, C. M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. **Ann. Neurol.**,v. 36, Suppl. 2, p. S180-S193, 1994a.

POSER, C. M.; BRINAR V. V. The nature of multiple sclerosis. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v. 106, p. 159-171, 2004.

POSER, S. *et al.* Clinical data and identification of special forms of multiple sclerosis with a standardized documentation system. **J. Neurol. Sci.**, v. 40, p. 159-168, 1979.

POSER, S. *et al.* Prognosis of multiple sclerosis: results from an epidemiological area in Germany.**Acta Neurol. Scand.**, v. 65, p. 347-354,1982.

POSER, C. M. The Dissemination of multiple sclerosis: a viking saga ? A historical essay. **Ann. Neurol.**, v. 36, p. S231-243,1994b.

POSER, C, M; GOUTIERES, F.; CARPENTIER, M. Schilder’s myelinoclastic diffuse sclerosis. **Pediatrics**, v. 77, n. 1, p. 107-112, 1986.

POSKANZER, D. C.; SHAPIRO, K.; MILLER, H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. **Lancet**, v. 2, p. 917-921,1963.

PRATT, R. T. C. An investigation of the psychiatric aspects of disseminated sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, v. 14, p. 326-335,1951.

PRATT, R. T.; COMPSTON, N. D.; MCALPINE, D. The familial incidence of multiple sclerosis and its significance. **Brain**, v. 237, p. 286-289, 1951.

PRINEAS, J. W. *et al.* Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. **Ann. Neurol.**, v. 33, p. 137-151,1993.

PRINEAS, J. W.; CONNELL, F. Remyelination in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 5, p. 22-31,1979.

PRISMS. PREVENTION OF RELAPSES AND DISABILITY BY INTERFERON- β -1a SUBCUTANEOUSLY IN MULTIPLE SCLEROSIS. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. **Lancet**, v. 352, p. 1498-1504, 1998.

PRISMS. PREVENTION OF RELAPSES AND DISABILITY BY INTERFERON- β -1a SUBCUTANEOUSLY IN MULTIPLE SCLEROSIS; UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon- beta 1a in relapsing MS. **Neurology**, v. 56, p.1628-1636, 2001.

PURVES-STEWART, J. A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis. **Lancet**, v. 1, p. 560-564,1930.

PUTNAM, T. J. *et al.* Results of treatment of multiple sclerosis with dicoumarin. **Arch. Neurol.**, v. 57, p. 1-13, 1947.

QUINTANA, F. J. *et al.*Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 105, n. 48, p. 18889-18894, 2008.

RACKE, M. K. *et al.* Copolymer-1-induced inhibition of antigen-specific T-cell activation: interference with antigen presentation. **J. Neuroimmunol.**, v. 37, p. 75-84, 1992.

RAGONESE, P. *et al.* Mortality in multiple sclerosis: a review. **Eur. J. Neurol.**, v. 15, p. 123–127, 2008.

RAINE, C. S. *et al.* Suppression of acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis in strain 13 guinea pigs. **J. Neurol. Sci.**, v. 31, p. 355-367, 1977.

RAINE, C. S.; WU, E. Multiple sclerosis: remyelination in acute lesions. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, v. 52, p. 199-205, 1993.

RAMAGOPALAN, S. V. *et al.* Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. **Neurology**, v. 76, n. 16, p. 1410-1414, 2011.

RANDT, C. T.; TRAGER, C. H.; MERRITT, H. H. A clinical study of the effect of ACTH on chronic neurological disorders in seven patients. *In: CLINICAL ACTH CONFERENCE.*, 1st, 1950, Philadelphia: Blakiston, 1950. p.595.

RANJEVA, J. P. *et al.* Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, v. 26, p. 119-127, 2005.

RENOUX, C. *et al.* Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. **N. Engl. J. Med.**, v. 356, p. 2603-2613, 2007.

REP, M. G. H. *et al.* Recombinant interferon-beta blocks proliferation but enhances interleukin-10 secretion by activated human T cells. **J. Neuroimmunol.**,v. 67, p. 111-118, 1996.

REPM, H. G. *et al.* Interferon (IFN)-beta treatment enhances CD95 and interleukin 10 expression but reduces interferon-gamma producing T cells in MS patients. **J. Neuroimmunol.**, v.96, p. 92-100, 1999.

RICE, C. M. *et al.* Safety and feasibility of autologous bone marrow cellular therapy in relapsing-progressive multiple sclerosis. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 87, p. 679-685, 2010.

RICE, G. P. *et al.* Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group. **Neurology**, v. 54, p.1145-1155, 2000.

RICHARDS, R. G. *et al.* A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. **Health Technol. Assess.**, v. 6, n.10, p. 1-71, 2002.

RIISE, T.; NOTVEDT, M.W.; ASCHERIO, A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. **Neurology**, v. 61, p. 1122-1124, 2003.

RINDFLEISCH, E. Histologische detail zu der grauen degeneration Von Gehirn und Rückenmark. **Virchow Arch. Path. Anat. Physiol.**, v. 26, p. 474-483, 1863.

RIO, J. *et al.* Multiple Sclerosis: current treatment algorithms. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 24, p. 230-237, 2011.

RIO, J. *et al.* Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. **Mult. Scler.**, v. 15, n. 7, p. 848-853, 2009.

RIVERS, T. M. *et al.* Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. **J. Exp. Med.**, v. 58, p. 39-53, 1933.

RIVERS, T. M.; SCHWENTKER, F. F. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. **J. Exp. Med.**, v. 61, p. 689-702, 1935.

RODRIGUEZ, M.; LENNON, V. A. Immunoglobulin promotes remyelination in the central nervous system. **Ann. Neurol.**, v. 27, p. 12-17, 1990.

RODRIGUEZ, M. *et al.* Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. **Neurology**, v. 43, p.1100-1104, 1993.

ROSATI, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. **Neurol. Sci.**, v. 22, p. 117-129, 2001.

ROSE, A. *et al.* Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH versus placebo – final report. **Neurology**, v. 20, p. 1-59, 1970.

ROSMAN, K. D.; JACOBS, H. A.; VANDERMERWE, C. A. A new multiple sclerosis epidemic? A pilot survey. **S. Africa Med. J.**, v. 68, p. 162-163, 1985.

ROSS, R. T. *et al.* Herpes zoster and multiple sclerosis. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 26, p. 29-32, 1999.

ROTHFELDER, U. *et al.* Therapy of multiple sclerosis with immunoglobulin G. **Munch. Med. Wochenschr.**, v.124, p. 74-78, 1982.

ROVARIS, M. *et al.* Effect of glatiramer acetate on MS lesions enhancing at different gadolinium doses. **Neurology**, v. 59, p. 1429-1432, 2002.

ROVARIS, M. *et al.* Can glatiramer acetate reduce brain atrophy development in multiple sclerosis? **J. Neurol. Sci.**, v. 233, p.139-143,2005.

RUDICK, R. A. *et al.* Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 40, p. 618-627, 1996.

RUDICK, R. A. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 911- 923, 2006.

RUDICK, R. A. *et al.* Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1698-1704, 1999.

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

RUGGIERI, M. *et al.* Multiple sclerosis in children under 6 years of age. **Neurology**, v. 53, n. 3, p. 478-484, 1999.

RUSSELL, B. **História do pensamento ocidental.** Rio de Janeiro: Ediouro, 2003.

SADOVNICK, A. D.; EBERS, G. C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 20, p. 17-29,1993.

SAIDA, T. *et al.* Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized multicenter study. **Neurology**, v. 64, p. 621-630, 2005.

SAN-ANDRES, F. J. *et al.* Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis.**, v. 36, p. 1177-1185, 2003.

SANCTUARIES NOTRE-DAME DE LOURDES. **Les miracles de Lourdes.** Disponível em: < <http://fr.lourdes-france.org/approfondir/guerisons-et-miracles/liste-des-miracles> >. Acesso em: 22 out. 2011.

SAYAO, A. L.; DEVONSHIRE, V.; TREMLETT, H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. **Neurology**, v. 68, p. 496-500, 2007.

SCHEINKER, I.M. Recent advances in research and treatment of multiple sclerosis. **Ohio State Med. J.**, v. 45, p. 27,1949.

SCHEROKMAN, B. J., *et al.* Improved optic nerve conduction with ingestion of ice water. **Ann. Neurol.**, v. 17, n. 4, p. 418-419, 1985.

SCHILDER, P. Zur Kenntniss der sogenannten diffusen Sklerose (über Encephalitis periaxialis diffusa). **Z. Neurol.**, v.10, p. 1-60, 1912.

SCHLUMBERGER, H. G. Section V: Neuropathologists. In: HAYMAKER, W.; SCHILLER, F. (Ed.). **The Founders of neurology**. Springfield: Charles C Thomas, 1970. p. 382.

SCHORLEMMER, H. U.; SEILER, F. R. 15-deoxyspergualin (15-DOS) for therapy in an animal model of multiple sclerosis (MS): disease modifying activity on acute and chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis (EAE). **Agents Actions**, v. 34, p. 156-160, 1991.

SCHULLER, E.; GOVAERTS, A. First results of immunotherapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients. **Eur. Neurol.**, v. 22, p. 205-212, 1983.

SCHUMACHER, G. A. Whither research in demyelinating disease? **Ann. N Y Acad. Sci.**, v. 122, p. 569-570, 1965.

SCHUMACHER, G. A. *et al.* Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. **Ann. N Y Acad. Sci.**, v. 122, p. 552-568, 1965.

SCHWARZ, S. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. **Neurology**, v. 56, p. 1313-1318, 2001.

SCHWID, S. R.; NOSEWORTHY, J. H. Targeting immunotherapy in multiple sclerosis: a near hit and a clear miss. **Neurology**, v. 53, p. 444-445, 1999.

SCOTT, G. I. Ophthalmic aspects of demyelinating diseases. **Proc. R. Soc. Med.**, v. 54, p. 38-42, 1961.

SCOTT, T. F. *et al.* Short-term prognosis in early relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, v. 55, p. 689-693, 2000.

SCOTT, T. F. *et al.* Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 50, p. 429-433, 1998.

SEBOUN, E. *et al.* A susceptibility locus for multiple sclerosis is linked to the T cell receptor beta chain complex. **Cell**, v. 57, p. 1095-1100, 1989.

SELHORST, J. B.; SAUL, R. F. Uhthoff and his symptom. **J. Neuroophthalmol.**, v. 15, p. 63-69, 1995.

SELYE, H. **The physiology and pathology of exposure to stress**: a treatise on the concept of the general-adaptation-syndrome and the disease of adaptation. Montreal: Acta, 1950.

SENEJOUX, A. *et al.* Myelite aiguë après immunisation contre l'hépatite B par un vaccin recombinant. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 20, p. 401-402, 1996.

SHARAC, J.; MCCRONE, P.; SABES-FIGUERA, R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. **Drugs**, v. 70, n. 13, p. 1677-1691, 2010.

SHARRACK, B.; HUGHES, R. A. C. Clinical scales for multiple sclerosis. **J. Neurol. Sci.**, v. 135, p. 1-9, 1996.

SHATIN, R. The geography of multiple sclerosis. **Med. J. Aust.**, v. 50, p. 30-31, 1963.

SHEPHERD, D. I. Clinical features of multiple sclerosis in north-east Scotland. **Acta Neurol. Scand.**, v. 60, p. 218-230, 1979.

SHEREMATA, W. A. *et al.* Unusual occurrence on a tropical island of multiple sclerosis. **Lancet**, v. 2, p. 618, 1985.

SHEVELL, M.I. Neurology's witness to history: Part II. Leo Alexander's contributions to the Nuremberg Code (1946-1947). **Neurology**, v.50, p. 274-278, 1998.

SHEVELL, M. I. Racial hygiene, active euthanasia and Julius Hallervorden. **Neurology**, v. 42, p. 2214-2219, 1992.

SHEVELL, M. I.; EVANS, B. K. The "Schaltenbrand experiment". Würzburg, 1940: Scientific, historical and ethical perspectives. **Neurology**, v. 44, p. 350-356, 1994.

SHIBASAKI, H. *et al.* Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. **J. Neurol. Sci.**, v. 49, p. 253-271, 1981.

SIBLEY, W. A.; BAMFORD, C. R.; CLARK, K. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.**, v. 54, p. 584-589, 1991.

SIBLEY, W. A.; LAGUNA, J. F.; KALTER, S. S. Attempts to transmit multiple sclerosis to nonhuman primates. In: BAUER, H. J.; POSER, S.; RITTER, G. (Ed.). **Progress in multiple sclerosis research**. New York: Springer-Verlag, 1980.

SIGURDSSON, B., RIDA: A chronic encephalitis of sheep, with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. **Br. Vet. J.**, v. 110, p. 341, 1954.

SIGURDSSON, B, PALSSON, P, GRIMSSON, H. Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep. **J. Neuropathol.Exp. Neurol.**, v. 16, n. 3, p. 389-403, 1957.

SILMAN, A. J.; NEWMAN, J.; MACGREGOR, A. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease discordant twins. **Arthritis Rheum.**, v. 39, p. 732-735, 1996.

SIMONE, I. L. *et al.* Early onset multiple sclerosis. **Neurol. Sci.**, v. 21, p. S861-S863, 2000.

SIMPSON Jr., S. *et al.* Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis. a meta-analysis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 82, n. 10, p. 1132-1141, 2011.

SIPE, J. C. *et al.* Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. **Lancet**, v. 344, p. 9-13, 1994.

- SIVA, A. *et al.* Trauma and multiple sclerosis from Olmsted County, Minnesota. **Neurology**, v. 43, p. 1878-1882, 1993.
- SKEGG, D. C. G. *et al.* Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 50, p. 134-139, 1987.
- SOPORI, M. L.; KOZAK, W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. **J. Neuroimmunol.**, v. 83, p. 148-156, 1998.
- SORENSEN, P. S.; FAZEKAS, S.; LEE, M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. **Eur. J. Neurol.**, v. 9, p. 557-563, 2002.
- SORENSEN, P. S. *et al.* IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. **Neurology**, v. 63, n. 11, p. 2028-2033, 2004.
- SORENSEN, P. S. *et al.* Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. **Lancet Neurol.**, v. 10, n. 8, p. 691 - 701, 2011.
- SORENSEN, T. L. *et al.* Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: A nationwide, long-term survey. **Neurology**, v. 53, n. 3, p. 473-478, 1999.
- STECKLEY, J. L. *et al.* Genetic analysis of vitamin D related genes in Canadian multiple sclerosis patients. **Neurology**, v. 54, p. 728-732, 2000.
- STEINER, G. Multiple sclerosis. I. The etiological significance of the regional and occupational incidence. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 88, p. 42-66, 1938.
- STENAGER, E. The Course of Heinrich Heine's Illness: diagnostic considerations. **J. Med. Biol.**, v. 4, n. 1, p. 28-32, 1996.
- STERN, E. L. The intraspinal (subarachnoid) injection of vitamin B1 for the relief of intractable pain and for degenerative diseases of the central nervous system. **Am. J. Surg.**, v. 39, p. 495-511, 1938.
- STEWART, V. C. *et al.* Pretreatment of astrocytes with interferon- α/β prevents neuronal mitochondrial respiratory chain damage. **J. Neurochem.**, v. 68, p. 2547-2551, 1998.
- STONE, L. A. *et al.* Characterization of MRI response to treatment with interferon beta-1b: contrast-enhancing MRI lesion frequency as a primary outcome measure. **Neurology**, v. 49, p. 862-869, 1997.
- STONE, L. A. *et al.* The effect of interferon- β on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 37, p. 611-619, 1995.
- STÜVE, O. *et al.* Interferon beta-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. **Ann. Neurol.**, v. 40, p. 853-863, 1996.

SUNDSTRÖM, P. *et al.* Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. **Ann. Neurol.**, v.68, p. 255–259, 2010.

SUTHERLAND, J. M. Multiple sclerosis: fifty years on. **Clin. Exp. Neurol.**, v. 19, p. 1-12, 1983.

SVENSON, L. W. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in First Nations people of Alberta. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 34, n. 2, p. 175-180, 2007.

SWANK, R. L. *et al.* Multiple sclerosis in rural Norway. **N. Engl. J. Med.**, v. 246, p. 721-728, 1952.

SWANK, R. L. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. **Am. J. M. Sci.**, v. 220, p. 421-430, 1950.

SWANK, R. L, DUNCAN, B. B. **The Multiple sclerosis diet book**. New York: Doubleday, 1987.

SWANTON, J. K. *et al.* Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. **Neurology**, v. 72, n. 6, p. 543-550, 2009.

SWANTON, J. K. *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes : a multicentre retrospective study. **Lancet Neurol.**, v. 6, n. 8, p. 677- 686, 2007.

SWANTON, J. K. *et al.* Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 77, p. 830-833, 2006.

SWINGLER, R. J.; COMPSTON, D. A. The morbidity of multiple sclerosis. **QJM**, v. 83, p. 325-337, 1992.

SWINGLER, R. J.; COMPSTON, D. A. S. The distribution of MS in the United Kingdom. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 49, p. 1115-1124, 1986.

SYLVESTER, D. L; POSER, C. M. Association of multiple sclerosis with domestic animals and household pets. **Ann. Neurol.**, v. 5, p. 207-209, 1979.

TEITELBAUM, D. *et al.* Synthetic copolymer-1 inhibits human T-cell lines specific for myelin basic protein. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 89, p. 137-141, 1992.

TEITELBAUM, D. *et al.* Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer-1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 88, p. 9528-9532, 1991.

TEITELBAUM, D. *et al.* Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. **Eur. J. Immunol.**, v. 1, p. 242-248, 1971.

TEIXEIRA, C. A. C. *et al.* Preliminary clinical appraisal on 145 patients with multiple sclerosis (MS) from a university hospital in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 69, Supl. 2, p. 20, 2011a.

TEIXEIRA, C. A. C. *et al* Neuromyelitis optica in a brazilian university hospital: report on three cases. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 69, Supl. 2, p. 46, 2011b.

TENSER, R. B. *et al*. Immunoglobulin immunosuppression of multiple sclerosis: suppression of all three major lymphocytes subsets. **Arch. Neurol.**, v. 50, p. 417-420, 1993.

THOMPSON, A. J. *et al*. Primary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 120, p. 1085-1096, 1997.

THOMPSON, A. J. *et al*. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. **Ann. Neurol.**, v. 47, n. 6, p. 831-835, 2000.

THOROGOOD, M.; HANNAFORD, P. C. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 105, p. 1296-1299, 1998.

THUMS, K. Eineige Zwillinge mit koncordanter multiplen Sklerose. **Wiener Z. Nervenheilk.**, v. 4, p. 173-203, 1951.

THUMS, K. Neurologische Zwillingstudien. I. Zur Erbpathologie der multiplen Sklerose. Eine Untersuchung an 51 Zwillingspaaren. **Z. Ges. Neurol. Psychiatr.**, v. 155, p. 185-253, 1936

TILBERY, C. P. *et al*. Recomendações quanto ao uso de drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 58, p. 769-776, 2000.

TILBERY, C. P. *et al*. Esclerose múltipla: análise clínica e evolutiva de 214 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 53, p. 203-207, 1995.

TINTORE, M. *et al*. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Am. J. Neuroradiol.**, v. 21, p. 702-706 2006.

TORNATORE, C.; CLIFFORD, D. B. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. **Mult. Scler.**, v. 15, Suppl. 4, p. S16-S25, 2009.

TRANSVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORKGROUP. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. **Neurology**, v. 59, p. 499-505, 2002.

TRAPP, B. D. *et al*. Axonal transections in the lesions of multiple sclerosis. **N. Eng. J. Med.**, v. 338, p. 278-285, 1998.

TROJANO, M. *et al*. Changes of serum ICAM-1 and MMP-9 induced by INF beta-1b treatment in relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 53, p. 1402-1408, 1999.

TROJANO, M. *et al*. New natural history on interferon-treated relapsing multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 61, p. 300-306, 2007.

TUBRIDY, N. *et al.* The effect of anti-alpha 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. **Neurology**, v. 53, p. 466-472, 1999.

UHTHOFF, W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. **Arch. Psychiatr. Nervenkrankheiten**, v. 21, p. 55-116, 1890.

ULLET, G. Geographic distribution of multiple sclerosis. **Dis. Nerv. Syst.**, v. 9, p. 342-346, 1946.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Types of injuries and impairments due to injuries**. [S.l.]: National Health Survey, 1986. (Series 10).

US NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical trials. Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%09BIIB033+>>. Acesso em: 22 nov 2011.

VAHEDI, K. *et al.* Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity and leukoencephalopathy. **Neurology**, v. 60, p. 57-63, 2002.

VALENTINER, G. T. Über die Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. **Deutsche Klin.**, p. 146-169, 1856.

VAMVAKAS, E. C.; PINEDA, A. A.; WEINSHENKER, B. G. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. **J. Clin. Apher.**, v. 10, n. 4, p. 163-170, 1995.

VAN ASSCHE, G. *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 362-368, 2005.

VAN BOGAERT, L. Essai d'interprétation des manifestations nerveuses au cours de la vaccination, de la maladie sérique et des maladies éruptives. **Rev. Neurol.**, v. 2, n. 12, 1932.

VAN DEN NOORT, S. Ethical aspects of unproved therapies in multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis and other neurologic diseases. **Semin. Neurol.**, v. 4, n. 1, p. 83-86, 1984.

VAN DER LAAN, L. J. *et al.* Beneficial effect of modified peptide inhibitor of alpha-4-integrins on experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats. **J. Neurosci. Res.**, v. 67, p. 191-199, 2002.

VAN DER MEI, I. A. *et al.* Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. **Neuroepidemiology**, v. 20, n. 3, p. 168-174, 2001.

VAN DER VALK, P.; DE GROOT, C. J. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the timeframe of MS. **Neuropath. Appl. Neurobiol.**, v. 26, p. 2-10, 2000.

VAN ENGELLEN, B. G. M. *et al.* Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. **Ann. Neurol.**, v. 32, p. 835-836, 1992.

VAN WEYENBERGH, J. *et al.* Antagonistic action of IFN-beta and IFN-gamma on high affinity Fc γ receptor expression in healthy controls and multiple sclerosis patients. **J. Immunol.**, v. 61, p. 1568-1574, 1998.

VAN OOSTEN, B. W. *et al.* Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR monitored phase II trial. **Neurology**, v. 49, n. 2, p. 351-357, 1997.

VERNOOIJ, M. *et al.* Incidental findings on brain MRI in the general population. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, n. 18, p. 1821-1828, 2007.

VILLARD-MACKINTOSH, L; VESSEYM. D. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. **Contraception**, v. 47, p. 161-168, 1993.

VINUELA, F. V. *et al.* New perspectives in computerized tomography in multiple sclerosis. **Am. J. Rad.**, v. 139, p. 123-127, 1982.

VOLTZ, R. *et al.* Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukaemia: a case report out of 644 treated patients. **Mult. Scler.**, v. 10, p. 472-474, 2004.

Von FRERICHS, F. T. Über hirnsklerose. **Arch. für die Gesamte Medizin.**, v. 10, p. 334-350, 1849.

VUKUSIC, S. *et al.* Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. **Brain**, v. 127, p. 1353-1360, 2004.

VULPIAN, E. F. A. Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière. **Union Méd.**, v. 30, p. 459-548, 1866.

WAESBERGHE, J. H. *et al.* Axonal loss in MS lesions. MRI insights into substrates of disability. **Ann. Neurol.**, v. 46, p. 747-754, 1999.

WAKSMAN, B. H. *et al.* A study of the chemical nature and components of bovine white matter effective in producing allergic encephalomyelitis in the rabbit. **J. Exp. Med.**, v. 100, p. 451-471, 1954.

WALTON, J. **The Spice of life.** London: Royal Society Medicine, 1993.

WARREN, S.; GREENHILL, S.; WARREN, K.G. Emotional stress and the development of multiple sclerosis: Case control evidence of a relationship. **J. Chron. Dis.**, v. 35, p. 821-823, 1982.

WAXMAN, S. G. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 12, p. 932-941, 2006.

WAXMAN, S. G.; GESCHWIND, N. Major morbidity related to hyperthermia in multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 13, p. 348, 1983.

WEBER, T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurol. Clin.**, v. 26, p. 833-854, 2008.

WEINER, H. L. *et al.* Double-blind pilot trial of oral tolerisation with myelin antigens in multiple sclerosis. **Science**, v. 259, p. 1321-1324, 1993b.

WEINER, H. L. *et al.* Double-blind study of true vs sham plasma exchange in patients treated with immune suppression of acute attacks of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 39, p. 1143-1149, 1989.

WEINER, H. L. *et al.* Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. **Neurology**, v. 43, p. 910-918, 1993a.

WEINSHENKER, B. G. *et al.* An open trial of OKT3 in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 41, p. 1047-1052, 1991a.

WEINSHENKER, B.G. *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3: Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. **Brain**, v. 114, p. 1045-1056, 1991b.

WEINSHENKER, B. G. *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4: Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. **Brain**, v. 114, p. 1057-1067, 1991c.

WEINSHENKER, B. G. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. **Lancet**, v. 361, p. 889-890, 2003.

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

WEINSHENKER, B. G. *et al.* The natural history of multiple sclerosis—a geographically based study, II: predictive value of the early clinical course. **Brain**, v. 112, p. 1419-1428, 1989b.

WEINSHENKER, B. G.; EBERS, G. C. The natural history of multiple sclerosis. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 14, p. 255-261, 1987.

WEKERLE, H. The relation between Peyer's patches and MS plaques. The significance of bowel microbiota for immunology. In: JOINT TRIENNIAL CONGRESS OF THE EUROPEAN AND AMERICAS COMMITTEES FOR TREATMENT RESEARCH IN MULTIPLES SCLEROSIS, 5th, 2011, Amsterdam. **Program and abstracts**. Amsterdam, 2011.

WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. **Nature**, v. 447, p. 661-768, 2007.

WHITAKER, J. N.; MITCHELL, G. W. Experimental allergic encephalomyelitis as a guide to the understanding and treatment of multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, v. 34, n. 5, p. 636-637, 1993.

WILES, C. M. *et al.* Total lymphoid irradiation in multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 57, p. 154-163, 1994.

WILKINS, R. H.; BRODY, I. A. **Neurological classics** . New York: Johnson Reprint Corporation, 1973.

WILLOUGHBY, E. W.; PATTY, D. W. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. **Neurology**, v. 38, n. 11, p. 1793-1798, 1988.

WILSON, S. A. K. **Neurology**. London: Edward Arnold, 1940.

WINGERCHUK, D. M. Supplementing our understanding of vitamin D and multiple sclerosis (Editorial). **Neurology**, v. 74, p. 1846-1847, 2010.

WINGERCHUK, D. M. *et al.* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 6, p. 1485-1489, 2006.

WINGERCHUK, D.; LUCCHINETTI, C.; NOSEWORTHY, J. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. **Lab. Invest.**, v. 81, p. 263-281, 2001.

WINTER, G.; MILSTEIN, M. Man made antibodies. **Nature**, v. 349, n. 6307, p. 293-299, 1991

WOLINSKY, J. S. Copolymer 1: a most reasonable alternative therapy for early relapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. **Neurology**, v. 45, p. 1245 -1247, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Impairment**. Geneva, 1980.

WRIGHT, J. V. **Multiple sclerosis: a revival of hope**. Disponível em: <<http://tahomaclinicblog.com/multiple-sclerosis-a-revival-of-hope/>>. Acesso em: 20 out 2011.

YAHR, M. D.; LOBO-ANTUNES, J. Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. **Arch. Neurol.**, v. 27, p. 182-183, 1972.

YAQUIB, B. A.; DAIF, A. K. Multiple sclerosis in Saudi Arabia. **Neurology**, v. 38, p. 621-623, 1988.

YONG, V. W. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. **Neurology**, v. 59, p. 802-808, 2002.

YOUNG, I. R. *et al.* Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 318, p. 1063-1066, 1981.

YOUNG, P. J. *et al.* Relapses and subsequent worsening of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, v. 67, p. 804-808, 2006.

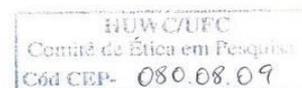
YOUSRY, T. A. *et al.* Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. **N. Eng. J. Med.**, v. 354, n. 9, p. 924-933, 2006.

- YU, Y. L. *et al.* Multiple sclerosis amongst chinese in Hong Kong. **Brain**, v. 112, p. 1445-1467, 1989.
- YUDKIN, P. L. *et al.* Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. **Lancet**, v. 338, p. 1051-1055, 1991.
- ZAMBONI, P. *et al.* A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. **J. Vasc. Surg.**, v. 50, n. 6, p. 1348-1358, 2009a.
- ZAMBONI, P. *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 80, p. 392-399, 2009b.
- ZAMBONI, P. *et al.* Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. **Curr.Neurovasc. Res.**, v. 4, p. 252-258, 2007.
- ZAMBONI, P. *et al.* Hypoperfusion of brain parenchyma is strongly associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 74, n. 9, Suppl. 2, p. A-240, 2010.
- ZHANG, J. *et al.* Bone marrow stromal cell therapy reduces proNGF and p75 expression in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. **J. Neurol. Sci.**, v. 15, p. 30-38, 2009.
- ZHANG, S. M. *et al.* Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. **Am. J. Epidemiol.**, v. 152, p. 1056-1064, 2000.
- ZANG, Y. C. *et al.* Immune regulatory properties and interactions of copolymer-I and beta-interferon 1a in multiple sclerosis. **J. Neuroimmunol.**, v. 137, p. 144-153, 2003.
- ZHANG, J. *et al.* MHC-restricted depletion of human myelin basic protein-reactive T cells by T cell vaccination. **Science**, v. 261, p. 1451-1454, 1993.
- ZHANG, J. *et al.* A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. **Clin. Ther.**, v. 24, p. 1998-2021, 2002.
- ZIEMSSSEN, T. *et al.* Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. **Brain**, v. 125, p. 2381-2391, 2002.
- ZIVADINOV, R. *et al.* Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. **Neurology**. 2011.
- ZIVADINOV, R. *et al.* Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. **Neurology**, v. 57, p. 1239-1247, 2001.
- ZIVADINOV, R. *et al.* Combined Transcranial and Extracranial Venous Doppler Evaluation (CTEVD Study). Description of the Design and Interim Results of an Epidemiological Study of the Prevalence of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in MS and Related Diseases. **Neurology**, v. 74, n. 9, Suppl. 2, p. A-545, 2010.
- ZU RHEIN, G. M. Polyoma-like virions in a human demyelinating disease. **Acta Neuropathol.**, v. 8, p. 57-68, 1967.

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwo@huwo.ufc.br

Protocolo nº: 080.08.09

Pesquisador Responsável: Carlos Augusto Ciarlini Teixeira

Departamento / Serviço: Neurologia

Título do Projeto: “Características epidemiológicas e clínicas de pacientes com esclerose múltipla no estado do Ceará, Brasil”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 17/08/09 o projeto de pesquisa: “**Características epidemiológicas e clínicas de pacientes com esclerose múltipla no estado do Ceará, Brasil**”, tendo como pesquisador responsável Carlos Augusto Ciarlini Teixeira.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 17/08/10).

Fortaleza, 17 de agosto de 2009.

Mônica Cardoso Façanha

Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP-HUWC

ANEXO B**Declaração e autorização de fiel depositário**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE

DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO
SETOR DE ARQUIVO MÉDICO – SAME / HUWC

Eu, **João Paulo Bastos Moreira Souza**, chefe do SAME – HUWC, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio, autorizo **Carlos Augusto Ciarlini Teixeira, Carlos Maurício de Castro Costa e Wagner de Goes Horta** a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo: “**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL**”.

Fortaleza, 24 de SETEMBRO de 2007.



João Paulo Bastos Moreira Souza
Chefe do SAME -HUWC

ANEXO C

Folha de Rosto



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso): Medicina		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) D e E
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s) / Grupo(s): III	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) Esclerose Múltipla , Esclerose em Placas , Doenças Desmielinizantes			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos: No Centro: 153 No Brasil: Total no mundo:		10. Grupos Especiais : <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc) () Outros (X) Não se aplica () Pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados no ambulatório de Neurologia do HUWC	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: Carlos Augusto Ciarlini Teixeira			
12. Identidade: 95004009610 SSPCE	13. CPF.: 04285719304	19. Endereço (Rua, n.º): Rua Canuto de Aguiar, 734 – Apt. 602	
14. Nacionalidade: Brasileiro	15. Profissão: Médico	20. CEP: 60160-120	21. Cidade: Fortaleza 22. U.F. Ceará
16. Maior Titulação: Especialização	17. Cargo: Professor Adjunto	23. Fone: (85) 3242.4129 9969.8042	24. Fax: (85) 3486.6170
18. Instituição a que pertence: Universidade Federal do Ceará		25. Email: ciarliniteixeira@hotmail.com	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <u>01/07/2009</u> <div style="float: right; text-align: right;"> Assinatura Carlos Augusto Ciarlini Teixeira Neurologista CRM - CE 1492 - CPF 042857193-04 </div>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)		29. Endereço (Rua, nº): Rua Capitão Francisco Pedro, 1290	
27. Unidade/Orgão: Serviço de Neurologia do HUWC		30. CEP:	31. Cidade: Fortaleza 32. U.F. Ceará
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		33. Fone: (85) 4009.8161	34. Fax: .
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Data: <u>02/07/09</u> <div style="float: right; text-align: right;"> Assinatura Maria Gorete Almeida Vieira Vitoriano DIRETORA MÉDICA DO HUWC/HUC </div>			
PATROCINADOR Não se aplica (X)			
36. Nome: .		39. Endereço:	
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade: 42. UF
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP			
45. Data de Entrada: / /	46. Registro no CEP:	47. Conclusão: Aprovado () Data: / /	48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / / Data: / /			
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: / /		53. Coordenador/Nome Assinatura Anexar o parecer consubstanciado	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – CONEP			
54. Nº Expediente :	56. Data Recebimento :	57. Registro na CONEP:	
55. Processo :			
58. Observações:			

FLUXOGRAMA PARA PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS (JAN/99)

ANEXO D

Banco de dados original - Contendo “Tabelas 1 a 9”

Tabela 1: Pacientes com idade inferior a 30 anos que atingiram o EDSS 4

Paciente	Sexo	Nascimento		1ª Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
6	F	1987	1	2002	1	15	0	4	2002	1	0	0	CIS
9	F	1961	9	1978	11	17	2	4	2001	9	22	10	RR
18	F	1972	10	1995	1	22	3	4	2001	3	6	2	RR
36	F	1985	5	2003	3	17	10	4	2004	1	0	10	RR
37	F	1970	7	1986	5	15	10	4	1996	9	10	4	RR
39	F	1969	4	1994	1	24	9	4	1994	1	0	0	RR
58	F	1966	5	1995	2	28	9	4	2008	7	13	5	RR
72	F	1959	10	1985	3	25	5	4	1989	1	3	10	RR
76	F	1974	5	1999	7	25	2	4	2006	2	6	7	RR
87	M	1971	2	1999	1	28	4	4	2003	9	4	3	RR
91	F	1982	5	2003	0	20	7	4	2004	5	1	5	RR
95	F	1989	3	2002	11	13	8	4	2008	3	5	4	RR
96	F	1982	7	2004	0	21	5	4	2009	1	5	1	RR
110	F	1978	5	2005	4	26	11	4	2009	8	4	4	RR
113	F	1962	9	1989	2	26	5	4	1993	3	4	1	SP
114	F	1969	0	1998	7	29	7	4	2004	11	6	4	RR
129	M	1964	3	1990	5	26	2	4	2000	5	10	0	RR
130	F	1986	10	2004	10	18	0	4	2005	10	1	0	RR
131	M	1973	1	1996	3	22	9	4	2004	1	7	10	SP
132	F	1988	10	2005	4	16	1	4	2008	11	3	7	RR
133	F	1978	9	1992	2	13	5	4	2002	9	10	7	RR
134	F	1955	4	1976	5	21	1	4	2006	5	30	0	RR
136	F	1951	1	1965	3	13	9	4	2010	7	45	4	RR
142	F	1993	9	2005	2	11	5	4	2006	2	1	0	RR
143	F	1970	3	1994	11	24	8	4	1997	11	3	0	RR
144	F	1956	3	1978	7	22	4	4	1995	3	16	8	SP
151	F	1984	11	2006	9	21	10	4	2007	1	0	4	RR
152	F	1977	7	2004	4	26	9	4	2004	4	0	0	RR
164	F	1978	11	2008	0	29	1	4	2008	1	0	1	CIS
178	F	1975	4	2000	3	24	11	4	2010	9	10	1	RR
182	F	1983	3	2000	2	16	11	4	2011	0	10	10	RR
183	F	1987	3	2009	3	22	0	4	2010	1	1	3	RR
190	M	1980	1	2003	3	23	2	4	2010	2	6	11	RR
191	F	1991	9	2006	11	15	2	4	2007	10	0	11	P

Tabela 2: Pacientes com idade inferior a 30 anos que atingiram o EDSS 6

Paciente	Sexo	Nascimento		1º Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
9	F	1961	9	1978	11	17	2	6	2009	4	30	5	SP
24	F	1959	4	1983	9	24	5	6	2007	2	23	5	RR
36	F	1985	5	2003	3	17	10	6	2005	1	2	3	SP
37	F	1970	7	1986	5	15	10	6	2002	11	16	1	SP
58	F	1966	5	1995	2	28	9	6	2011	3	16	1	RR
72	F	1959	10	1985	3	25	5	6	2002	2	16	11	RR
100	M	1981	10	2004	3	17	0	6	2005	8	1	8	P
113	F	1962	9	1989	2	26	5	6	1997	5	8	3	SP
131	M	1973	1	1996	3	22	9	6	2011	2	14	11	SP
133	F	1978	9	1992	2	13	5	6	1998	1	5	11	RR
142	F	1993	9	2005	2	11	5	6	2009	8	4	1	RR
143	F	1970	3	1994	11	24	8	6	2010	7	15	8	SP
172	F	1974	9	2001	3	26	1	6	2011	1	10	3	RR
178	F	1975	4	2000	3	24	11	6	2011	3	11	0	RR
179	M	1982	3	2008	3	26	0	6	2011	3	3	0	RR
191	F	1991	9	2006	11	15	2	6	2011	3	4	4	P

Tabela 3: Pacientes com idade inferior a 30 anos que atingiram o EDSS 7

Paciente	Sexo	Nascimento		1º Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
6	F	1987	5	2002	5	15	0	7	2010	17	7	67	SP
9	F	1961	75	1978	92	17	17	7	1981	83	2	91	RR
24	F	1959	33	1983	75	24	42	7	2004	33	20	58	RR
36	F	1985	42	2003	25	17	83	7	2010	33	7	8	SP
37	F	1970	58	1986	42	15	84	7	2010	92	24	5	SP
54	F	1966	42	1992	25	25	83	7	2006	42	14	17	SP
72	F	1959	83	1985	25	25	42	7	2003	75	18	5	SP
95	F	1989	25	2002	92	13	67	7	2002	92	0	0	CIS
113	F	1962	75	1989	17	26	42	7	2006	0	16	83	SP
121	F	1939	25	1957	25	18	0	7	1992	33	35	8	P
130	F	1986	83	2004	83	18	0	7	2007	92	3	9	SP
133	F	1978	75	1992	17	13	42	7	2010	58	18	41	RR
134	F	1955	33	1976	42	21	9	7	2011	5	35	8	SP
142	F	1993	75	2005	17	11	42	7	2006	8	0	91	RR
191	F	1991	75	2006	92	15	17	7	2006	92	0	0	P

Tabela 4: Pacientes com idade entre 30 e 50 anos que atingiram o EDSS 4

Paciente	Sexo	Nascimento		1 ^o Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
1	F	1952	42	1987	17	34	75	4	2010	33	23	16	RR
2	F	1957	92	1994	83	36	91	4	2003	42	8	59	SP
7	M	1968	25	2000	67	32	42	4	2001	67	1	0	SP
11	F	1957	75	1999	67	41	92	4	1999	75	0	8	RR
13	F	1950	17	1998	47	83	0	4	1998	83	0	83	RR
14	F	1952	92	1993	75	40	83	4	2001	25	7	5	RR
22	F	1966	42	2001	8	34	66	4	2004	92	3	84	RR
23	M	1961	58	1992	25	30	67	4	2003	67	11	42	RR
26	F	1963	83	2003	42	39	59	4	2009	75	6	33	SP
29	F	1959	58	2001	8	41	5	4	2009	17	8	9	RR
31	F	1953	92	1999	42	45	5	4	2005	5	6	8	CIS
32	F	1961	5	2000	33	38	83	4	2003	67	3	34	SP
35	F	1967	67	2004	25	36	58	4	2011	17	6	92	RR
46	F	1949	42	1988	92	39	5	4	1997	67	8	75	RR
67	F	1953	75	1987	25	33	5	4	2005	67	18	42	RR
68	F	1950	58	1998	75	48	17	4	1998	75	0	0	RR
70	M	1945	92	1992	25	46	33	4	2011	17	18	92	RR
82	M	1966	75	1999	42	32	67	4	1999	42	0	0	RR
83	F	1966	42	2001	75	35	33	4	2003	8	1	33	RR
92	F	1955	75	1989	25	33	5	4	2011	58	22	33	SP
94	F	1953	42	2002	33	48	91	4	2004	0	1	67	SP
106	M	1972	92	2005	58	32	66	4	2010	58	5	0	RR
116	M	1961	8	1996	67	35	59	4	1997	75	1	8	RR
127	F	1964	25	2005	92	41	67	4	2006	25	0	33	RR
128	F	1968	92	2000	75	31	83	4	2011	0	10	25	RR
135	F	1944	58	1982	17	37	59	4	2001	83	19	66	P
139	F	1957	83	2006	5	48	67	4	2010	75	4	25	RR
141	F	1959	58	2001	25	41	67	4	2010	75	9	5	CIS
146	F	1950	25	1993	5	43	25	4	1996	42	2	92	RR
154	F	1965	67	1999	58	33	91	4	2009	75	10	17	RR
155	M	1968	17	2002	25	34	8	4	2011	33	9	8	SP
156	M	1947	25	1983	42	36	17	4	1994	42	11	0	SP
159	F	1956	33	1992	92	36	59	4	2008	17	15	25	RR
161	F	1970	25	2006	42	36	17	4	2008	5	2	8	RR
176	F	1970	8	2005	33	35	25	4	2005	33	0	0	CIS
177	F	1967	8	2008	83	41	75	4	2009	58	0	75	RR
185	F	1975	92	2008	25	32	33	4	2010	33	2	8	RR
189	F	1974	42	2010	8	35	66	4	2010	8	0	0	CIS

Tabela 5: Pacientes com idade entre 30 e 50 anos que atingiram o EDSS 6

Paciente	Sexo	Nascimento		1º Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
1	F	1952	42	1987	17	34	75	6	2007	75	20	58	RR
2	F	1957	92	1994	83	36	91	6	2005	25	10	42	SP
7	M	1968	25	2000	67	32	42	6	2005		4	33	RR
13	F	1950	17	1998	47	83	0	6	2011	25	13	25	RR
17	M	1953	92	2003	49	8	0	6	2007	17	4	17	P
23	M	1961	58	1992	25	30	67	6	2010	17	17	92	RR
32	F	1961	5	2000	33	38	83	6	2006	17	5	84	SP
35	F	1967	67	2004	25	36	58	6	2004	67	0	42	CIS
43	F	1942	75	1985	25	42	5	6	1992	42	7	17	RR
67	F	1953	75	1987	25	33	5	6	2011	0	23	75	RR
68	F	1950	58	1998	75	48	17	6	2008	67	9	92	RR
70	M	1945	92	1992	25	46	33	6	2009	33	17	8	RR
82	M	1966	75	1999	42	32	67	6	2008	58	9	16	RR
86	F	1955	5	2001	5	46	0	6	2008	8	6	58	RR
92	F	1955	75	1989	25	33	5	6	2004	42	15	17	SP
94	F	1953	42	2002	33	48	91	6	2007	25	4	92	RR
99	M	1971	8	2003	92	32	84	6	2011	5	7	58	CIS
116	M	1961	8	1996	67	35	59	6	2001	83	5	16	RR
128	F	1968	92	2000	75	31	83	6	2008	67	7	92	RR
135	F	1944	58	1982	17	37	59	6	2011	67	29	5	P
139	F	1957	83	2006	5	48	67	6	2009	75	3	25	RR
141	F	1959	58	2001	25	41	67	6	2007	92	6	67	CIS
146	F	1950	25	1993	5	43	25	6	1995	75	2	25	RR
147	F	1958	5	2004	33	45	83	6	2011	17	6	84	P
154	F	1965	67	1999	58	33	91	6	2011	17	11	59	SP
155	M	1968	17	2002	25	34	8	6	2011	0	8	75	SP
156	M	1947	25	1983	42	36	17	6	2000	5	17	8	SP
159	F	1956	33	1992	92	36	59	6	2009	25	16	33	SP
160	M	1975	17	2006	67	31	5	6	2008	0	1	33	CIS
161	F	1970	25	2006	42	36	17	6	2010	17	3	75	SP
176	F	1970	8	2005	33	35	25	6	2011	17	5	84	SP

Tabela 6: Pacientes com idade entre 30 e 50 anos que atingiram o EDSS 7

Paciente	Sexo	Nascimento		1 ^o Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
2	F	1957	92	1994	83	36	91	7	2010	75	15	92	SP
7	M	1968	25	2000	67	32	42	7	2007	5	6	83	SP
20	F	1959	8	1990	30	92	0	7	2006	17	16	17	P
43	F	1942	75	1985	25	42	5	7	2005	25	20	0	SP
46	F	1949	42	1988	92	39	5	7	2003	58	14	66	SP
86	F	1955	5	2001	5	46	0	7	2009	5	8	0	RR
92	F	1955	75	1989	25	33	5	7	2009	25	20	0	SP
126	F	1974	42	2005	75	31	33	7	2009	75	4	0	RR
128	F	1968	92	2000	75	31	83	7	2004	42	3	67	RR
156	M	1947	25	1983	42	36	17	7	2001	83	18	41	SP
158	F	1958	17	2006	5	48	33	7	2009	75	3	25	RR
166	M	1959	92	2007	83	47	91	7	2008	5	0	67	SP

Tabela 7: Pacientes com idade superior a 50 anos que atingiram o EDSS 4

Paciente	Sexo	Nascimento		1 ^o Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
42	F	1951	83	2003	25	51	42	4	2008	92	5	67	RR
101	F	1951	92	2004	5	52	58	4	2004	58	0	8	P
102	M	1941	17	2001	59	83	0	4	2002	8	1	8	RR
118	F	1931	25	1992	17	60	92	4	2003	92	11	75	P
124	F	1953	17	2005	51	83	0	4	2011	17	6	17	RR
125	F	1953	17	2006	8	52	91	4	2008	92	2	84	CIS
169	F	1954	25	2008	75	54	5	4	2008	75	0	0	CIS

Tabela 8: Pacientes com idade superior a 50 anos que atingiram o EDSS 6

Paciente	Sexo	Nascimento		1 ^o Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
3	F	1930	42	1989	42	59	0	6	2003	5	14	8	P
42	F	1951	83	2003	25	51	42	6	2003	5	0	25	CIS
97	F	1952	92	2004	51	8	0	6	2004	67	0	67	SP
102	M	1941	17	2001	59	83	0	6	2010	75	9	75	RR
117	F	1924	25	1978	67	54	42	6	1982	67	4	0	RR

Tabela 9: Pacientes com idade superior a 50 anos que atingiram o EDSS 7

Paciente	Sexo	Nascimento		1 ^o Sintoma		Idade		EDSS	Data EDSS		Tempo		EM
		Ano	Mês	Ano	Mês	Ano	Mês		Ano	Mês	Ano	Mês	
112	F	1946	25	2005	42	59	17	7	2009	17	3	75	RR

ANEXO E

Dados iniciais dos casos do HUWC/UFC

Características demográficas e patológicas dos pacientes portadores de esclerose múltipla estratificados conforme a evolução clínica: recorrente remitente e progressiva.

Característica	Recorrente remitente	Progressiva	Significância
Tamanho da amostra	88	38	
Gênero			
Masculino	14 (15,9%)	10 (26,3%)	P = 0,1720*
Feminino	74 (84,1%)	28 (73,7%)	
Idade de início da doença			
Média ± desvio padrão	32,7 ± 12,8	32,9 ± 12,0	P=0,9577**
Mediana (mínimo – máximo)	31,0 (12,0 – 59,0)	34,0 (15,0 – 61,0)	
Sintomas iniciais			
Motor	54 (61,4%)	27 (71,1%)	P = 0,2980*
Visual	34 (38,6%)	11 (28,8%)	
Duração da doença			
Média ± desvio padrão	9,3 ± 8,0	14,4 ± 9,6	P=0,0023**
Mediana (mínimo – máximo)	7,0 (1,0 – 45,0)	15,5 (1,0 – 38,0)	

*Teste exato de Fisher; **Teste *t* para variáveis não emparelhadas

ANEXO F

Tratamentos prescritos para Augustus d'Esté e seus resultados reportados

Tratamento Prescrito	Resultado terapêutico
Banhos térmicos com águas ferruginosas	+/-
Comer 2 bifes por dia e tomar Sherry e vinho Madeira	-
Friccionar as costas e as pernas paralisadas com linimento de óleo canforado e ópio	++ / -
Passeios a cavalo	-
Banhos de mar	+/-
Choques elétricos e duchas mornas nas virilhas (para tratar disfunção erétil);	-
Sulfato de zinco	-
Tintura de mosca espanhola	-
Estricnina	-
Quinino	-
Nitrato de prata	-
Mercúrio	-
Estramônio	-