

MARCOS AURÉLIO MOREIRA

**ANÁLISE DA NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA,
COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA ESCLEROSE MÚTIPLA ATRAVÉS DO
BANCO DE DADOS DO COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA
DA ESCLEROSE MÚTIPLA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PROGNÓSTICAS**

**Belo Horizonte
2009**

MARCOS AURÉLIO MOREIRA

**ANÁLISE DA NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA,
COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA ESCLEROSE MÚTIPLA ATRAVÉS DO
BANCO DE DADOS DO COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA
DA ESCLEROSE MÚTIPLA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PROGNÓSTICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção
do grau de Doutor em Medicina.

Área de Concentração
Resposta Inflamatória à Lesão Tecidual

Orientador
Prof. Dr. Marco Aurélio Lana-Peixoto (UFMG)

**Belo Horizonte
2009**

M838a Moreira, Marcos Aurélio
Análise da neurite óptica desmielinizante isolada como manifestação inicial da esclerose múltipla através do banco de dados do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla [manuscrito]; Características clínicas e prognósticas. / Marcos Aurélio Moreira. - - Belo Horizonte: 2009.
125f.
Orientador: Marco Aurélio Lana-Peixoto.
Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neurite Óptica. 2. Esclerose Múltipla. 3. Estudos Restropectivos.
4. Dissertações Acadêmicas. I. Lana-Peixoto, Marco Aurélio. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título
NLM: WW 280



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



UFMG

DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Marco Aurélio Lana Peixoto, Edson Samesima Tatsuo, Joel Edmur Boteon, Dagoberto Callegaro, Angelina Maria Martins Lino, aprovou a defesa da tese intitulada: **“ANÁLISE RETROSPECTIVA DA NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS”**, apresentada pelo doutorando **MARCOS AURÉLIO MOREIRA** para obtenção do título de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 27 de fevereiro de 2009.

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto
Orientador

Prof. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Joel Edmur Boteon

Prof. Dagoberto Callegaro

Profa. Angelina Maria Martins Lino



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA CENTÉSIMA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO, de **MARCOS AURÉLIO MOREIRA**, nº de registro 2005211230. Às quatorze horas do dia **vinte e sete do mês de fevereiro de dois mil e nove**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ANÁLISE RETROSPECTIVA DA NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS”**, requisito final para a obtenção do grau de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Edson Samesima Tatsuo	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Joel Edmur Boteon	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Dagoberto Callegaro	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Angelina Maria Martins Lino	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2009.

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto/Orientador [assinatura]

Prof. Edson Samesima Tatsuo [assinatura]

Prof. Joel Edmur Boteon [assinatura]

Prof. Dagoberto Callegaro [assinatura]

Profa. Angelina Maria Martins Lino [assinatura]

Prof. Edson Samesima Tatsuo/Coordenador [assinatura]

PROF. EDSON SAMESIMA TATSUO
 Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas
 A Cirurgia e a Oftalmologia
 Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífico Reitor

Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof^a. Dr^a Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia
e à Oftalmologia**

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof^a. Dr^a. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

**Membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia**

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Representante discente: Denny Fabrício Magalhães Veloso

Dedico este trabalho

À minha esposa, Shir,
minha amada e melhor amiga,
fundamental para a sua conclusão.

À minha mãe, Graça,
pelo seu espírito amoroso.

Ao meu pai, Geraldo,
pelo companheirismo e apoio.

Às minhas irmãs e sobrinhas, Mônica, Ana, Letícia, Giovana,
por continuarem sendo a razão do meu viver feliz.

Aos meus sogros, Terezinha e Paulo,
que me acolheram em sua família.

Meus agradecimentos

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora,
que tornou possível meu sonho de ser médico.

À Disciplina de Neurologia da Santa Casa de São Paulo,
que me iniciou na área da Neurologia.

Ao CIEM - Universidade Federal de Minas Gerais,
que possibilitou a realização deste estudo.

“O valor de praticar com rigor, por algum tempo, uma ciência não está propriamente em seus resultados: pois eles sempre serão uma gota ínfima, ante o mar das coisas dignas de saber. Mas isso produz um aumento de energia, de capacidade dedutiva, de tenacidade; aprende-se a alcançar um fim de modo pertinente. Neste sentido é valioso, em vista de tudo o que se fará depois, ter sido um homem de ciência.”

Nietzsche, 1878

“Devo ensinar-lhe, Tzu-lu, no que consiste o conhecimento?
Quando você sabe alguma coisa, reconhecer que sabe; e,
quando você não sabe alguma coisa, reconhecer que não sabe.
Isso é conhecimento.”

Confúcio, século IV a.c.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Lana-Peixoto, por mais de dez anos de convivência e pelo especial suporte na minha vida acadêmica e profissional;

Ao Prof. Dr. Gláucio Mendes Franco, que me ensinou os primeiros passos na neurologia;

Ao Prof. Dr. Leopoldo Antônio Pires, pelo apoio e companheirismo na minha vida acadêmica e pessoal;

À Prof^ª. Dra. Ana Rosa Pimentel Figueiredo, em nome de todos professores e médicos do Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo apoio que recebi na execução do trabalho;

Ao Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr., em nome de todos professores e médicos do Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo apoio que recebi na execução do trabalho;

Aos colegas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla, BCTRIMS, pelo apoio na minha vida acadêmica e pela importante contribuição neste trabalho;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pelo apoio fundamental à pesquisa clínica no Brasil;

Ao estatístico, Leonardo Monteiro, novamente pelo pronto auxílio na análise dos dados;

À Rosemary Rodrigues, secretária, pelo comprometimento que sempre teve com a pós-graduação;

Ao Aislan Moraes Leite, secretário, em nome de todos os colaboradores, funcionários e médicos do CIEM, pelo carinho e apoio durante toda a realização deste trabalho;

À Carla e Patrícia, em nome de todos os funcionários do Grupo Design, pelo apoio e dedicação nos últimos cinco anos;

À Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG, pela assistência na aquisição de trabalhos científicos;

À todos os *pacientes com esclerose múltipla*, certamente.

RESUMO

Neurite óptica é um processo inflamatório de um ou de ambos os nervos ópticos de origem desmielinizante, auto-imune ou infeccioso. A neurite óptica desmielinizante é a causa mais comum de perda visual transitória em adultos jovens e uma das manifestações mais freqüentes da esclerose múltipla, ocorrendo como sintoma inicial em 15% a 20% dos casos e, no seu curso, em mais da metade dos casos. Nosso objetivo foi descrever as variáveis clínicas e demográficas de uma amostra de pacientes com esclerose múltipla, clinicamente definida, após episódio inicial de neurite óptica desmielinizante isolada, e avaliar se variáveis clínicas (gênero, cor de pele, idade de início da doença, curso inicial da doença, forma clínica, intervalo entre o primeiro e segundo surtos) podem influenciar o tempo do início da doença até um escore 6 de incapacidade física. O estudo foi conduzido de modo retrospectivo, utilizando informações do banco de dados do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla, oriundas de cinco centros de pesquisas em esclerose múltipla. O banco de dados foi finalizado em 2005, a partir de um questionário padrão de duas páginas, preenchido por neurologistas que acompanharam os pacientes em seus respectivos centros. De um total de 1.030 pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida, 174 (17%) iniciaram a doença com um episódio de neurite óptica isolada. A duração de doença foi $12,0 \pm 8,4$ anos (média \pm DP).

Cerca de 90% dos pacientes iniciaram a doença antes dos 40 anos de idade. A média da idade de início da doença nos pacientes foi 27,8 anos. Predominou em indivíduos do gênero feminino (80%) e em indivíduos brancos (77%). Doze pacientes (7%) apresentavam história familiar de esclerose múltipla. Cerca de 96% dos pacientes apresentaram curso recorrente-remitente da esclerose múltipla. A média de tempo para transição da esclerose múltipla recorrente-remitente para esclerose múltipla secundariamente progressiva foi de 11 anos. A média do intervalo de tempo entre o primeiro e segundo surtos foi de 34,5 meses. A média do número de surtos foi de 2,79 ocorrências nos primeiros cinco anos em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente. Na última visita, 53,5% dos pacientes deambulavam plenamente; 33% apresentavam incapacidade grave; 8% faziam uso da cadeira de rodas; e, 5,5% estavam restritos ao leito. Dois pacientes (1%) morreram de causas relacionadas à esclerose múltipla. A média de tempo entre o início dos sintomas até a atribuição do EDSS 4, 6 e 7 irreversível foi de 14, 21 e 30 anos, respectivamente. Das variáveis estudadas, pacientes com idade de início mais precoce da doença e que evoluíram com EMRR, apresentaram prognóstico significativamente mais favorável, em termos de progressão para incapacidade física grave (EDSS 6).

ABSTRACT

Optic neuritis is an inflammatory condition of one or both optic nerves with demyelinating, autoimmune or infectious etiology. Demyelinating optic neuritis is the most common cause of transitory visual loss in young adults. It is also one of the most frequent initial symptom of multiple sclerosis in about 15 to 20% of the cases, and during its course this symptom can be seen in over half of the cases. Our objective was to describe clinical and demographic variables of a patients sample with clinically definite multiple sclerosis after an initial episode of isolated demyelinating optic neuritis. This study also aims to determine if clinical variables (such as gender, color, age at onset, initial course of the disease, overall course of multiple sclerosis, interval between the first and second relapse) significantly influence the time from the onset of the disease to the assignment of a disability score of 6. This study was conducted retrospectively using the *Brazilian Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* database, which consisted of collaborative data from five multiple sclerosis centers. The database was developed in 2005, and it stored the data recorded via a standardized, two-page entry form, which was completed by neurologists who followed multiple sclerosis patients in different centers. Of the 1030 patients with clinically definite multiple sclerosis, 174 (17%) had optic neuritis as the initial manifestation of the disease. The duration of multiple sclerosis was 12.0 ± 8.4 years (mean \pm SD). About 90% of the

patients had the onset of the disease before the age of 40. The mean of age at onset of multiple sclerosis was 27.8 years old. In most cases, optic neuritis occurred in adults between the ages of 20 and 39 years and was more common in females (80%) and whites (77%). Twelve patients (7%) showed familiar history of multiple sclerosis. About 96% of the patients showed relapsing-remitting initial course of multiple sclerosis. The mean time for transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive multiple sclerosis was 11 years (mean). The mean time between the first and second relapse was 34.5 months. The mean of relapses during the first five years of the disease in patients with was 2.79. In the last visit, 53.5% of the patients could walk without aid; 33% showed severe disability; 8% were making use of wheelchair bound and 5.5% were restricted to bed. Two patients (1%) had died from multiple sclerosis related causes. In the group of 174 patients, the median time from the onset of the disease to the assignment of a score of 4 on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale was 14 years (95 percent confidence interval, 12.1 - 15.8). The median time from the onset of the disease to the assignment of a score of 6 on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale was 21 years (95 percent confidence interval, 17.7 - 24.2). The median time from the onset of the disease to the assignment of a score of 7 on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale was 30 years. A relapsing-remitting overall course of multiple sclerosis and low age at onset indicated favorable outcome in terms of the assignment of a disability score of 6.

LISTA DE TABELAS

1. Características clínicas e demográficas gerais da amostra 72
2. Distribuição dos pacientes, de acordo com o tempo decorrido em meses, entre o primeiro e o segundo surtos 73
3. Frequência dos surtos nos primeiros cinco anos de doença 73
4. Distribuição dos pacientes, em cada escore de EDSS 74
5. Proporção de pacientes de acordo com o grau de incapacidade funcional, na última visita 74
6. Estimativa, por Kaplan-Meier, do início dos sintomas até a atribuição dos escores 4, 6 e 7 do EDSS 76
7. Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a cor da pele 78
8. Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a idade de início da sintomatologia 80
9. Estimativa por Kaplan-Meier do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o curso clínico inicial 81
10. Estimativa por Kaplan-Meier do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 4, de acordo com a idade de início da sintomatologia 82

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do início da doença até atingir o escore 10 do EDSS 75
- FIGURA 2** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do início da doença até atingir os diferentes escores de incapacidade do EDSS 76
- FIGURA 3** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o gênero 77
- FIGURA 4** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a cor da pele 78
- FIGURA 5** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a idade de início da sintomatologia (0 - 29 anos ou ≥ 30 anos) 79
- FIGURA 6** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 4, de acordo com a idade de início da sintomatologia (na infância ou fase adulta) 80
- FIGURA 7** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o curso clínico inicial 81
- FIGURA 8** – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a forma clínica 82
- FIGURA 9** – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a forma clínica 83
- FIGURA 10** – Organograma para abordagem de pacientes com neurite óptica .. 94

QUADRO 1 – Diagnóstico diferencial da neurite óptica	18
QUADRO 2 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla, segundo SCHUMACHER <i>et al.</i> , em 1965	43
QUADRO 3 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla definida, segundo POSER <i>et al.</i> , em 1983	45
QUADRO 4 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional, modificados por POLMAN <i>et al.</i> , em 2005	46
QUADRO 5 – Critérios de IRM para disseminação espacial da esclerose múltipla, segundo POLMAN <i>et al.</i> , 2005	47
QUADRO 6 – Critérios de IRM para disseminação temporal da esclerose múltipla, segundo POLMAN <i>et al.</i> , (2005)	47
QUADRO 7 – Proposta de novos critérios diagnósticos baseados na IRM para disseminação espacial e temporal da EM, segundo SWANTON <i>et al.</i> , 2007	48
QUADRO 8 – Características dos imunomoduladores na esclerose múltipla	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM	- encefalomielite disseminada aguda, do inglês, <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>
APC	- célula apresentadora de antígeno, do inglês, <i>antigen-presenting cell</i>
AQP4	- aquaporina-4
BCTRIMS	- Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla, do inglês, <i>Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
BENEFIT	- <i>Betaferon in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment</i>
BHE	- barreira hematoencefálica
BO	- bandas oligoclonais
CHAMPS	- <i>Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study</i>
CHAMPIONS	- <i>Controlled High Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance</i>
CIS	- síndrome clínica isolada, do inglês, <i>clinically isolated syndrome</i>
CMV	- citomegalovírus
DE	- disseminação espacial
DT	- disseminação temporal
EAE	- encefalite alérgica experimental
EBV	- vírus Epstein-Barr
EDSS	- Escala Expandida do Estado de Incapacidade, do inglês, <i>Extended Disability Status Scale</i>
EM	- esclerose múltipla
EMCD	- esclerose múltipla clinicamente definida
EMRR	- esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	- esclerose múltipla secundariamente progressiva
EMPP	- esclerose múltipla primariamente progressiva
EMPR	- esclerose múltipla progressiva recorrente
ETOMS	- <i>Early Treatment of Multiple Sclerosis Study</i>
FDA	- <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FLAIR	- <i>Fluid attenuated Inversion Recovery</i>

GC	- glicocorticoides
Gd	- gadolínio
HLA	- antígeno leucocitário humano, do inglês, <i>human histocompatibility leukocyte antigen</i>
IC	- intervalo de confiança
IFN	- interferon
IL	- interleucina
IRM	- imagem por ressonância magnética
LES	- lúpus eritematoso sistêmico
LCR	- líquido cefalorraquidiano
MHC	- complexo principal de histocompatibilidade, do inglês, <i>major histocompatibility complex</i>
MAG	- glicoproteína associada à mielina, do inglês, <i>myelin-associated glycoprotein</i>
MOG	- glicoproteína mielina-oligodendrocítica, do inglês, <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
MP	- metilprednisolona
MPIV	- metilprednisolona intravenosa
NMO	- neuromielite óptica
NO	- neurite óptica
NOD	- neurite óptica desmielinizante
NOIA	- neuropatia óptica isquêmica anterior
OCT	- tomografia de coerência óptica, do inglês, <i>optical coherence tomography</i>
ONTT	- <i>optic neuritis treatment trial</i>
PBM	- proteína básica da mielina
PEV	- potencial evocado visual
PLP	- proteína proteolipídica, do inglês, <i>proteolipid protein</i>
SNC	- sistema nervoso central
T	- tesla
T1W	- imagem ponderada em T1 à IRM
T2W	- imagem ponderada em T2 à IRM
TCR	- receptor de células T
Th	- T auxiliar, do inglês, <i>T helper</i>

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Objetivos	5
3. Revisão da Literatura	6
3.1. Neurite óptica	6
3.1.1. Introdução	6
3.1.2. Fisiopatologia da neurite óptica desmielinizante	8
3.1.3. Diagnóstico da neurite óptica desmielinizante	9
3.1.4. Diagnóstico diferencial da neurite óptica desmielinizante	17
3.1.5. Exames complementares na neurite óptica desmielinizante	20
3.1.6. Neurite óptica pediátrica	25
3.1.7. Neurite óptica e o espectro da neuromielite óptica	26
3.1.8. Tratamento da neurite óptica desmielinizante	29
3.1.9. Prognóstico da neurite óptica desmielinizante	36
3.2. Esclerose Múltipla	36
3.2.1. Introdução	36
3.2.2. Epidemiologia da esclerose múltipla	38
3.2.3. Formas clínicas da esclerose múltipla	41
3.2.4. Diagnóstico da esclerose múltipla	43
3.2.5. Diagnóstico diferencial da esclerose múltipla	48
3.2.6. Prognóstico da esclerose múltipla	49
3.2.7. Tratamento da esclerose múltipla	56
3.3. Risco de conversão da neurite óptica para a esclerose múltipla	60

4. Pacientes e Métodos	65
4.1. Pacientes	65
4.1.1. População total	65
4.1.2. Definição dos pacientes	66
4.1.3. Avaliação da incapacidade funcional	67
4.2. Método	69
4.3. Análise estatística	70
5. Resultados	71
5.1. Características clínicas e demográficas da amostra	71
5.2. Análise longitudinal da incapacidade física	75
5.3. Influência de variáveis clínicas e demográficas no desfecho clínico	77
6. Discussão	84
6.1. Característica do estudo	84
6.2. Características clínicas e demográficas	86
6.2.1. Sintomas iniciais da esclerose múltipla	86
6.2.2. Gênero	89
6.2.3. Grupo étnico e cor da pele	90
6.2.4. Idade de início	90
6.2.5. Curso clínico inicial	91
6.2.6. Forma clínica	92
6.2.7. Intervalo entre o primeiro e o segundo surtos	92
6.2.8. Avaliação da incapacidade física	95
6.2.9. Fatores prognósticos	97
7. Conclusões	99
8. Referências bibliográficas	100
Anexos	119
Fontes consultadas	125

1. INTRODUÇÃO

A neurite óptica é uma doença que envolve uma inflamação primária do nervo óptico. Pode estar associada a uma grande variedade de distúrbios sistêmicos, autoimunes e infecciosos sistêmicos, porém a forma mais comum, a neurite óptica desmielinizante aguda, é sabidamente relacionada com a esclerose múltipla (EM) (BECK *et al.*, 1992b; BECK *et al.*, 1993b; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997; BALCER, 2006).

A neurite óptica desmielinizante (NOD) pode ocorrer na ausência de qualquer sintoma ou sinal prévio de lesão desmielinizante do sistema nervoso central, sendo então considerada uma síndrome clínica isolada, ou pode se apresentar durante o curso da esclerose múltipla. A NOD é a causa mais comum de perda visual transitória em adultos jovens. Sua prevalência é de aproximadamente 115 casos por 100.000 habitantes. As taxas de incidência anual por 100.000 habitantes são de 2,6 para homens e 7,5 para mulheres. A idade mediana de ocorrência é 31 anos (RODRIGUEZ *et al.*, 1995). A NOD aguda é uma das mais frequentes manifestações da EM, ocorrendo como quadro inicial em cerca de 20% dos casos e, em seu curso, em mais da metade dos casos (ARNOLD, 2005; FROHMAN *et al.*, 2005).

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central de etiologia desconhecida. Acomete predominantemente adultos jovens

levando a uma grande sobrecarga econômica à sociedade, devido a perda de força de trabalho, a seu curso prolongado e ao elevado custo do tratamento.

Segundo WEINSHENKER, em 1996, é a enfermidade neurológica crônica mais frequente em jovens nos Estados Unidos e Europa. Estudos recentes sobre a prevalência da EM nos municípios de São Paulo e Belo Horizonte revelaram taxas de 15/100.000 e 18/100.000 habitantes, respectivamente. Acreditando-se que estes municípios possam refletir características étnicas e geográficas similares a toda região Sudeste do Brasil, a estimativa do número de pacientes com EM, vivendo nesta região pode superar o número absoluto de vários países europeus (LANA-PEIXOTO *et al.*, 2002a)

Segundo DRUSCHKY *et al.*, em 1999, esclerose múltipla e NOD guardam uma relação próxima quanto à epidemiologia, genética e fisiopatologia. O desenvolvimento de EM, após um ataque de NOD aguda, apresenta grande variação em diferentes séries, oscilando de 11,5% a 85% (RODRIGUEZ *et al.*, 1995). A variabilidade nos resultados pode estar relacionada a diferentes métodos de seleção dos pacientes, critérios diagnósticos, fatores geográficos, duração de seguimento e desenho do estudo.

Em 2004, PIRKO *et al.*, em estudo sobre história natural da NOD isolada recorrente, analisaram, retrospectivamente, 1.274 pacientes com neurite óptica, entre 1994 e 2000. Foram selecionados 72 (5,7%) pacientes com NOD isolada recorrente. Em cinco anos de seguimento, a taxa de conversão para EM foi de 14,4%, e para neuromielite óptica, de 12,5%. Os autores concluíram que pacientes com várias recorrências de neurite ópticas graves estariam mais predispostos ao desenvolvimento de uma doença desmielinizante.

Estudos de história natural realizados na Europa e Estados Unidos têm demonstrado que variáveis clínicas, acessadas na fase inicial da esclerose múltipla podem ser preditivas do prognóstico a longo prazo. Estas variáveis são gênero, idade,

apresentação clínica e curso da doença, intervalo entre o primeiro e o segundo surtos, número de surtos durante os primeiros cinco anos da doença, grau de recuperação do primeiro surto da doença e o tempo de início da esclerose múltipla até a atribuição do escore 4 da escala EDSS (CONFAVREUX *et al.*, 2003; WEINSHENKER *et al.*, 1989a; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993).

A apresentação clínica da EM caracterizada por neurite óptica, tem sido repetidamente associada a melhor prognóstico (CONFAVREUX *et al.*, 2003; WEINSHENKER *et al.*, 1989a; WEINSHENKER, 1994; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993), apesar de estudos prospectivos específicos não identificarem diferenças significativas com relação ao comportamento clínico, de acordo com diferentes apresentações clínicas (BREX *et al.*, 2002; MORISSEY *et al.*, 1993; O'RIORDAN *et al.*, 1998; JACOBS *et al.*, 2000; COMI *et al.*, 2001; TINTORÉ *et al.*, 2003). Contudo, é desconhecido se variáveis clínicas e demográficas podem influenciar o prognóstico da doença especificamente naqueles pacientes que apresentaram neurite óptica como apresentação clínica da esclerose múltipla.

Uma síndrome clínica isolada, como a neurite óptica, pode significar o ataque inicial na EM recorrente-remitente. Estudos recentes têm demonstrado que drogas imunomoduladoras podem reduzir o risco de conversão para esclerose múltipla em pacientes selecionados com neurite óptica. No entanto, o momento exato e a seleção de pacientes para o início do tratamento permanecem controversos. A caracterização clínica e prognóstica da neurite óptica desmielinizante e sua relação com a esclerose múltipla podem contribuir para a uma melhor seleção de pacientes para o tratamento profilático.

Este estudo tem por objetivo descrever os aspectos clínicos e demográficos de uma amostra de pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida, após episódio

inicial de neurite óptica desmielinizante isolada. O estudo visa também determinar se variáveis clínicas e demográficas podem influenciar o desfecho clínico destes pacientes com relação ao grau de incapacidade física.

2. OBJETIVOS

1. Descrever as variáveis demográficas e clínicas de uma amostra de pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida após episódio inicial de neurite óptica desmielinizante isolada.
2. Determinar se variáveis demográficas (gênero, cor da pele, idade de início da doença) e clínicas (curso inicial da doença, intervalo entre o primeiro e segundo surtos) podem influenciar significativamente o intervalo de tempo entre o início da doença e a atribuição do escore 6 da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Neurite óptica

3.1.1. Introdução

Neurite óptica é um processo inflamatório de um ou de ambos os nervos ópticos, de origem desmielinizante, auto-imune ou infecciosa. Disfunções do nervo óptico secundárias a distúrbios nutricionais, tóxicos, vasculares, infiltrativos, traumáticos ou compressivos devem ser diferenciadas das neurites ópticas e denominadas neuropatias ópticas (PERKIN & ROSE, 1979).

Segundo FROHMAN *et al.*, em 2005, a neurite óptica é considerada desmielinizante ou idiopática, quando não há qualquer evidência de outra doença sistêmica (infecciosa ou auto-imune), associada e detectável clínica ou laboratorialmente. A neurite óptica desmielinizante pode ocorrer na ausência de qualquer sintoma ou sinal prévio de lesão desmielinizante do SNC, sendo então considerada uma síndrome clínica isolada, do inglês, *clinically isolated syndrome* ou CIS; ou pode se apresentar durante a evolução da esclerose múltipla.

A CIS é um evento sugestivo de uma lesão desmielinizante, no entanto, sem o preenchimento dos critérios diagnósticos para EM. Corresponde a um episódio agudo ou subagudo de um distúrbio neurológico, devido a uma lesão única na substância branca cerebral. Em aproximadamente 85% dos pacientes com EM recorrente-remitente,

a doença inicia como uma CIS. A CIS pode ter várias apresentações clínicas, sendo que suas topografias mais frequentes são os nervos ópticos, medula e tronco. A neurite óptica é considerada a CIS melhor estudada na literatura (MILLER *et al.*, 2005). PELAYO *et al.*, em 2007, em uma série de 320 pacientes com CIS, encontraram acometimento nas seguintes topografias: nervo óptico, em 123 casos; medula, em 89 casos; tronco encefálico, em 78 casos; polirregional, em 12 casos; hemisfério cerebral, em seis casos; e, de localização indeterminada, em 12 casos.

A NOD é uma das mais frequentes manifestações da EM, ocorrendo como sua manifestação inicial em 15% a 20% dos casos e, em seu curso, em mais da metade dos casos (FROHMAN *et al.*, 2005). Cerca de 90% dos pacientes, com EM clinicamente definida, possuem evidência eletrofisiológica de NO, baseada em potenciais evocados visuais (HALLIDAY *et al.*, 1973).

A NOD é a causa de perda visual transitória mais comum em adultos jovens. Na maioria dos casos, a NOD ocorre em adultos entre 18 e 45 anos de idade sendo mais comum em mulheres e brancos (PERCY *et al.*, 1972). Nos Estados Unidos, a prevalência é de aproximadamente 115/100.000 habitantes. As taxas de incidências anuais por 100.000 habitantes são de 2,6, para homens, e 7,5, para mulheres. A idade mediana de ocorrência é de 31 anos (JIN *et al.*, 1998). Associações entre haplótipos Dw2 e DR2 em pacientes europeus com NOD, são descritas na literatura, apesar de não serem determinísticas. A distribuição do HLA-Dw2, em pacientes com NOD e EM, indica heterogeneidade (HILLERT *et al.*, 1996). No Brasil, BICAS NETO, em 2001, não identificou correlação significativa entre alelos de HLA classe II (DRB1 e DQB1) em 51 pacientes com NOD.

SWANTON *et al.*, em 2006a, não conseguiram demonstrar a hipótese de ligação entre grupos de pacientes com NO e anormalidades na imagem por ressonância magnética com a prevalência regional correspondente de EM.

3.1.2. Fisiopatologia da neurite óptica desmielinizante

A desmielinização ocasiona lentidão e bloqueio de condução no sistema nervoso. Na neurite óptica estas alterações se manifestam pela baixa visual e, eletrofisiologicamente, estão correlacionadas com o prolongamento e a atenuação da resposta visual evocada. Sabe-se também que algumas fibras desmielinizantes perdem a capacidade de conduzir estímulos em frequências fisiológicas. Tal fenômeno tem sido relacionado ao bloqueio intermitente da condução nervosa pela bomba de sódio, que hiperpolariza a membrana celular durante uma sequência de potenciais de ação. Isto explica porque as frequências temporais mais elevadas são mal transmitidas e o motivo pelo qual o paciente com neurite óptica frequentemente queixa-se que a visão torna-se mais apagada, com a fixação ou em ambientes mais claros, uma vez que há aumento da atividade dos axônios nestas situações (HARTUNG, 1995).

Estudos de imagem por ressonância magnética demonstram que, na fase aguda da NO, há quebra da barreira hematoencefálica (BHE) com passagem de gadolínio (Gd) para o parênquima do nervo indicando processo inflamatório em atividade. Algumas semanas, após o início da sintomatologia, coincidindo com a recuperação da visão e da amplitude do potencial evocado visual, o extravasamento do contraste cessa, demonstrando ter havido desaparecimento do processo inflamatório e restabelecimento da BHE. Pode-se concluir, que a desmielinização é um fenômeno precoce e crucial na neurite óptica, e que a inflamação é o fator determinante do elemento reversível do bloqueio neural. No entanto, quando a compressão é intensa ou prolongada, pode haver maior desmielinização e lesão axonal, com perda irreversível da visão. Na neurite óptica aguda, a perda visual deve-se ao bloqueio reversível da condução, e a melhora visual, ao desaparecimento deste bloqueio (BECK *et al.*, 1993b).

A resolução da inflamação contribui para a rápida fase de recuperação visual, após um surto. A remielinização pode ser outro importante fator no restabelecimento da condução, especialmente em pacientes mais jovens, no curso inicial da doença (BECK *et al.*, 1993b).

A recuperação, apenas parcial da visão, significa presença de algum grau de lesão axonal e desmielinização persistentes. Estes defeitos de condução ocasionam alterações campimétricas, de visão cromática, da sensibilidade ao contraste e da percepção da discriminação. Por outro lado, na neurite óptica, a dor provavelmente origina-se da estimulação de terminações nervosas na bainha de mielina e nos septos fibrosos do nervo, por compressão e fatores mediadores da dor liberados durante a inflamação. O aumento da intensidade da dor nas miradas extremas, característico da neurite óptica, provavelmente deve-se ao aumento da tensão sobre o nervo inflamado (LANA-PEIXOTO, 2000).

3.1.3. Diagnóstico da neurite óptica desmielinizante

a. Clínico

O diagnóstico da NOD aguda é clínico, sendo baseado na história e em achados clínicos do paciente (BALCER, 2006). Segundo LANA-PEIXOTO, em 2000, um ataque típico de NOD caracteriza-se pela presença de dor ocular ipsilateral, embaçamento visual e alterações da visão cromática e do campo visual. O ataque inicial é unilateral em cerca de 70% dos pacientes adultos, e bilateral, em 30% dos casos. Cerca de 90% dos pacientes com NOD consideram que a visão retornou ao normal após alguns meses, mas até 50% deles persistem com déficits funcionais detectáveis ao exame objetivo. Por outro lado, as neurites ópticas auto-imunes e infecciosas, em geral, causam déficits visuais mais graves e persistentes.

a.1. Acuidade visual

Para uma recepção correta da imagem visual, esta deve ser formada sobre a retina e transformada em impulsos nervosos, os quais são conduzidos ao cérebro. A localização da imagem sobre a retina depende de vários fatores: transparência dos meios refrativos do olho (córnea, humor aquoso, cristalino e humor vítreo), curvatura corneal dentro da normalidade, cristalino posicionado corretamente e diâmetro ântero-posterior do bulbo ocular da normalidade. Se essas condições forem atendidas, a transmissão da imagem visual irá atingir a retina (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

Quando a imagem está formada sobre a retina, as células fotossensíveis (cones e bastonetes) transformam a energia luminosa em impulsos nervosos. O olho contém, aproximadamente, 4 a 7 milhões de cones e 110 a 125 milhões de bastonetes. A maioria dos cones está concentrada em uma pequena área da retina de 5,5 mm de diâmetro (a mácula), dentro da qual está uma pequena região chamada fóvea, que contém somente cones. A concentração de cones diminui à medida que se afasta da mácula, enquanto a de bastonetes aumenta (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

Os cones são responsáveis pela máxima acuidade visual e pela visão de cores, enquanto os bastonetes funcionam melhor na penumbra e são responsáveis pela visão periférica. Os bastonetes contêm uma substância química fotossensível, a rodopsina. Quando a luz atua na rodopsina, inicia-se uma série de reações químicas que terminam por gerar impulsos nervosos. Para que haja a formação de rodopsina, é necessária a presença de vitamina A e sua falta resulta em uma condição conhecida como cegueira noturna.

A disposição das células na mácula é tal que cada cone é interconectado com a célula nervosa seguinte (célula bipolar) que, por sua vez, faz sinapse com outra célula nervosa (célula ganglionar). Desse modo, para cada cone, existe uma fibra nervosa correspondente no nervo óptico. Essa característica estrutural da mácula explica a sua

grande acuidade visual e permite entender o fato de que apesar de a mácula ser uma área pequena da retina, ela contribui com grande número de fibras para a formação do nervo óptico e tem uma representação cortical muito grande.

O nervo óptico é formado pelos axônios das células ganglionares. Estas são, inicialmente, amielínicas e percorrem a superfície interna da retina convergindo para a papila óptica. Ao nível da papila, os axônios das células ganglionares atravessam as túnicas média e externa do olho, que adquirem uma bainha de mielina, constituindo, então o nervo óptico. Como não existem fotorreceptores ao nível da papila, sua representação no campo visual é a de um escotoma temporal, conhecido como mancha cega. O nervo óptico estende-se do disco até o quiasma óptico, onde as fibras sofrem uma decussação parcial. O quiasma, as fibras, agora chamadas de tracto óptico, vão até o corpo geniculado lateral, onde fazem uma nova sinapse com o último neurônio da via óptica, o qual conduz o impulso visual até o lobo occipital do cérebro, onde a imagem é então interpretada.

Pode determinar-se colocando, a diferentes distâncias, um determinado objeto de tamanho conhecido (uma letra, um número, ou um sinal que possa ser reconhecido inclusive por analfabetos) e medindo - a partir da distância máxima – a que distância é necessário aproximá-lo para que seja reconhecido por diferentes indivíduos. O conjunto de letras, números ou sinais de tamanho progressivamente menor denomina-se optotipos, isto é, índices para a medida da acuidade visual. Boa acuidade visual é uma função da fóvea, a qual é representada pelos cinco graus centrais do campo visual. Acuidade visual pobre sem perda do pequeno campo central sugere que uma lesão estrutural não está presente (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

Na neurite óptica há, em geral, dor espontânea ou provocada pela movimentação ocular, seguida de perda visual de intensidade variável, que evolui em horas ou dias. Nos casos das neurites ópticas desmielinizantes, a dor tende a desaparecer, após alguns

dias, e a visão, a melhorar rapidamente no início, e depois, mais lentamente. A perda visual é, em geral, relatada pelos pacientes como embaçamento, turvação ou escurecimento da visão no olho acometido. Diminuição da acuidade visual como um sintoma isolado ocorre em 58% dos casos. A velocidade da perda visual pode ser muito rápida, ocorrendo em poucas horas em 29% dos pacientes; em um a dois dias, em 20%; em três a sete dias, em 23%; ou mais lentamente, em uma a duas semanas, em 7% dos casos. Após sete dias, a acuidade visual pode ser menor que 20/60, em 52%; 20/70 a 20/100, em 48%; e pior que 20/200, em 38% dos pacientes. Perda visual progressiva e lenta sem remissão – neurite óptica desmielinizante crônica progressiva – é uma forma rara da doença (LANA-PEIXOTO, 2000).

a.2. Visão de cores

É a perda do senso cromático, caracterizada por diminuição da intensidade das cores saturadas. Está sempre presente na neurite óptica, embora seja uma queixa rara entre os pacientes. Como se têm três diferentes pigmentos nos cones, os seres humanos com visão de cor normal são chamados tricomas. Aqueles que são incapazes de distinguir corretamente as nuances são descritos como deficientes para cor. Eles têm essa deficiência em um ou mais dos três tipos de cones. Muitos deles aprendem a dar nomes de cores a objetos familiares. A verdadeira cor vermelha para um tipo de indivíduo deficiente para a cor em vermelho-verde pode parecer cinza escuro. Ambos os objetos de cores vermelha e cinza escuro são “vermelhos” para tais indivíduos (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

Uma deficiência de cones sensíveis ao vermelho (protanomalia) resulta numa distinção inadequada do vermelho-verde e, assim, a extremidade vermelha do espectro parece mais confusa do que o normal. Uma deficiência de cones sensíveis ao verde

(deuteranomalia), também, resulta numa distinção inadequada do vermelho-verde, embora o vermelho pareça, normalmente, brilhante. Uma deficiência de cones sensíveis ao azul (tritanomia) resulta numa falta de sensibilidade ao azul-verde e azul-amarelo. Os tricromatas anômalos têm a deficiência de visão de cor menos grave.

Os dicromatas têm apenas dois pigmentos funcionantes. Dependendo de qual pigmento lhes falta, eles são protanopos (ausência de vermelho), deuteranopos (ausência de verde), ou tritanopos (ausência de azul). A tritanopia é extremamente rara. Os cones monocromatas têm apenas um pigmento funcionante e são verdadeiramente cegos para cores. As distinções de cores são limitadas a tons muito fracos ou cinzas. A acuidade visual, geralmente, é boa e o eletrorretinograma é normal.

Monocromatas para o bastonete (acromatas) não possuem nenhum pigmento e, felizmente, são muito raros. A estes, não apenas falta total definição nas cores, como também possuem nistagmo, fotofobia e a visão no limite entre 20/200. Sua deficiência de visão de cor é a mais séria.

Deficiências adquiridas secundárias à doença ou trauma podem ser curadas se a doença ou trauma melhorar. Esse tipo de deficiência pode ser consequência de doenças maculares e do nervo óptico (a neurite óptica é a mais comum). Outras doenças que podem causar deficiências de visão de cor incluem deslocamento coróide/retiniano, distrofias de bastonete/cone, e retinopatia pigmentária.

As deficiências adquiridas dão resultados de testes conflitantes e variáveis e progridem ou regridem com a doença ou trauma. Elas não são classificadas tão precisamente como as deficiências congênitas, mas têm uma habilidade de distinção de cores geralmente menor. Classificá-las como protan, deutan e tritan não é apropriado. Cada olho é afetado de forma diferente e deve ser testado separadamente. A deficiência depende do tamanho do alvo e da iluminação.

O teste de visão de cor deve ser feito em todas as crianças antes de elas ingressarem na escola, em todos os pacientes com baixa acuidade visual não diagnosticada, em todos os pacientes suspeitos de doença neuro-oftalmológica (nervo óptico, tracto óptico e radiações ópticas) e em todos os que relatam recentes mudanças na distinção de cores. Visão normal de cor com acuidade visual diminuída não sugere doença orgânica. A visão de cor deficiente sugere doença retiniana ou do nervo óptico. Os testes mais comuns para a visão de cor são o Ishihara e o Farnsworth-Munsell D-15 (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

a.3. Fosfenos induzidos por sons ou por movimentos oculares

Os pacientes com neurite óptica podem-se referir à presença de fosfenos antecedendo a diminuição da visão, durante o episódio de neurite, ou mesmo por meses, após sua remissão. A percepção do *flash* de luz ocorre pela movimentação horizontal dos olhos e, mais raramente, por barulho súbito quando o paciente está repousando no escuro. Eles são unilaterais e distinguem-se dos fosfenos dos deslocamentos da retina, por ocorrerem exclusivamente nos movimentos laterais, sendo mais bem percebidos em ambientes escuros.

a.4. Obscurecimento da visão na luz intensa

O obscurecimento da visão, em ambientes de luz muito forte, é frequentemente relatado por pacientes com neurite óptica. Os pacientes relatam melhor visão em ambientes menos iluminados.

a.5. Sintoma de Uhthoff

O sintoma de Uhthoff refere-se ao obscurecimento da visão com aumento da temperatura corporal. Ele ocorre em 50% dos pacientes com neurite óptica desmielinizante,

sendo 16%, nas duas primeiras semanas, e 58% nos dois primeiros meses. Há embaçamento da visão e as cores tornam-se dessaturadas. Depois de um período de descanso, de cinco a 60 minutos, a visão retorna ao normal, mas a redução da visão pode durar até 24 horas.

b. Exame oftalmológico

O exame de pacientes com NOD aguda revela evidências de uma disfunção do nervo óptico, como por exemplo, comprometimento da acuidade visual e da visão de cores, perda de campo visual e defeito pupilar aferente. A acuidade visual nos olhos afetados varia de 20/20 (ou melhor) até a não-percepção luminosa. Um defeito pupilar aferente está quase sempre presente no olho afetado e é pesquisado através da estimulação de cada pupila com luz em um padrão alternante; mesmo uma disfunção discreta do nervo óptico resulta em uma constrição reduzida da pupila afetada em reação à luz (ARNOLD, 2005; FROHMAN *et al.*, 2005).

O defeito pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn) é causada por uma lesão do nervo óptico que não é bastante grave para causar uma falta na percepção de luz e, de fato, a reação de Marcus Gunn pode estar presente em um olho com visão normal. A reação é melhor detectada pelo chamado teste do estímulo luminoso em movimento. Por exemplo, o nervo óptico esquerdo encontra-se ligeiramente lesado em um caso de neurite óptica. Se o olho esquerdo é estimulado pela luz, a reação em ambos os olhos será menor comparando-se quando o olho normal é estimulado. Em casos leves, a ligeira diferença nas reações pode ser muito dificultada para ser detectada clinicamente. Quando a luz é trazida do olho normal direto para o anormal esquerdo, a pupila esquerda dilatará em vez de contrair-se. Essa reação paradoxal da pupila à luz ocorre porque a dilatação da pupila, pela retirada da luz do olho normal, sobressai a constrição produzida pela

estimulação do olho anormal. A reação de Marcus Gunn pode ser encontrada em extensa lesão retiniana, porém não estará presente em lesões bilaterais do nervo óptico (DANTAS & ZANGALLI, 1999).

Perda de campo visual é típico da NOD aguda. Escotomas centrais são clássicos, mas um espectro mais amplo de padrões também pode ocorrer, incluindo defeitos difusos e focais. Defeitos altitudinais (perda do campo visual acima ou abaixo do meridiano horizontal) são menos comuns e deve-se prontamente considerar um diagnóstico de neuropatia óptica isquêmica anterior. Além disso, para acessar acuidade e campo visuais, a acuidade de baixo contraste (percepção, em tonalidade cinza, de letras com tamanhos progressivamente menores, em um fundo branco) e a sensibilidade ao contraste (nível de contraste mínimo, ou tons de cinza, no qual pacientes podem perceber letras de um tamanho grande único) são métodos usados para detectar disfunção visual em pacientes com NO aguda e EM (TROBE *et al.*, 1996; BALCER *et al.*, 2003). Apesar destes testes não serem realizados rotineiramente na prática clínica, reduções nos escores destas medidas podem ser demonstradas, mesmo em pacientes com acuidade visual de 20/20 (ou melhor), de acordo com a cartela de Snellen (BALCER, 2006; ARAÚJO *et al.*, 2008).

O disco óptico aparenta normalidade em 2/3 dos pacientes com NO (NO retrobulbar); edemaciado ou hiperêmico, em 23%; e, edemaciado com hemorragias peripapilares, em 2%. O edema do disco é mais frequentemente discreto, mas pode ser intenso. Seis meses após o primeiro ataque de neurite óptica, com a recuperação visual, o disco óptico de aparência normal é encontrado em 42% dos olhos, palidez temporal em 28%, e palidez total em 18% (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Quando o edema de papila (papilite) está presente em pacientes com NO, hemorragias são incomuns. A presença de hemorragias com edema sugere diagnósticos alternativos, como a neuropatia óptica

isquêmica anterior. Depósitos de lípidos, denominados exsudatos retinianos, são raros e sugerem um diagnóstico de neurorretinite. Após algumas semanas de seguimento, atrofia clinicamente identificável da cabeça do nervo óptico e afunilamento da camada de fibras nervosas da retina podem se desenvolver a despeito da recuperação da acuidade visual (FRISEN & HOYT, 1974).

Alterações retinianas na NO desmielinizante incluem embainhamento venoso e atrofia da camada de fibras nervosas. Embainhamento venoso se caracteriza pela presença de exsudatos ao longo de veia periférica retiniana, sendo frequentemente associado à presença de células no vítreo e ocorrendo em 28% dos pacientes. Na EM pode ocorrer atrofia insidiosa da camada de fibras nervosas da retina, desacompanhada de sintomas de disfunção do nervo óptico (FISHER *et al.*, 2006).

3.1.4. Diagnóstico diferencial da neurite óptica desmielinizante

Apesar de a maioria dos casos de neurite óptica apresentar causa idiopática ou desmielinizante, outras causas são descritas na literatura (QUADRO 1). A suspeita de uma causa secundária de neurite óptica é primariamente derivada de um cuidadoso exame clínico e detalhada anamnese. O diagnóstico diferencial da neurite óptica inclui distúrbios que causam perda visual rápida em adultos jovens. Devido ao fato de a neurite retrobulbar estar inicialmente associada com um disco óptico de aparência normal, o diagnóstico diferencial da neurite óptica deve também incluir distúrbios maculares (por exemplo, maculopatia serosa central), outros mecanismos de injúria do nervo óptico retrobulbar (por exemplo, lesões compressivas) e perda visual fictícia. O exame neurooftalmológico, focalizando achados típicos e atípicos, também contribuirá para estabelecer se uma causa secundária de neurite óptica ou um diagnóstico alternativo devem ser considerados em um determinado paciente.

QUADRO 1 – Diagnóstico diferencial da neurite óptica.

CATEGORIAS	
<p>Inflamatória/vasculítica Sarcoidose LES Doença de Behçet Granulomatose de Wegener Síndrome de Sjögren</p> <p>Infecçiosa Sífilis Doença de Lyme Doença da arranhadura do gato Herpes vírus Tuberculose Toxoplasmose Toxocaríase CMV Infecções fúngicas (criptococose) Caxumba, sarampo, varicela Cisticercose* Dengue*</p> <p>Isquêmica NOIA Papilopatia diabética</p> <p>Tóxica/metabólica Deficiência nutricional Toxinas/ metanol Medicações - (etambutol, amiodarona ou isoniazida)</p>	<p>Compressiva/neoplásica Tumor intracraniano Tumor do nervo óptico - (meningioma, glioma, metástase, linfoma) Abscesso Aneurisma</p> <p>Parainfecciosa/auto-imune Neurite óptica auto-imune Pós-infecciosa Pós-vacinal Paraneoplásica</p> <p>Desmielinizante Idiopática Esclerose múltipla Neuromielite óptica</p> <p>Traumática Trauma</p> <p>Hereditária Neuropatia óptica hereditária de Leber</p>

Quadro adaptado de JACOBSON, em 1997.

(*) Fonte: LANA-PEIXOTO, *et al.*, em 1997

Segundo COX *et al.*, em 1982, vários neurologistas solicitam potencial evocado visual quando avaliam um paciente com suspeita de neurite óptica. Anormalidades no PEV não são específicas e podem não ser tão sensíveis quanto o defeito pupilar aferente relativo para detectar NO aguda.

Exames complementares são necessários, quando diagnósticos alternativos são considerados, através de achados atípicos da história, ou de exame clínico, e devem ser orientados diretamente para identificar ou excluir outras doenças. Os resultados do estudo ONTT confirmaram que estudos laboratoriais não especificamente direcionados, como o anticorpo antinuclear, o VDRL, o exame do LCR e a IRM encefálica, geralmente não auxiliam na identificação de um distúrbio sistêmico associado à neurite óptica, ou de um mecanismo alternativo responsável pela lesão no nervo óptico em um paciente com neurite óptica típica (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Apesar de a soropositividade para anticorpo antinuclear ocorrer em cerca de 20% dos pacientes, com neurite óptica recentemente diagnosticada, este achado raramente identifica um indivíduo com um distúrbio sistêmico do tecido conectivo ou prediz desfecho visual. Análise do LCR, avaliado em cerca de um terço dos pacientes selecionados para o estudo ONTT, não identificou qualquer doença alternativa, sendo verificadas somente alterações consistentes com o processo desmielinizante (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991). Exames de IRM de rotina do encéfalo, realizados em 440 pacientes e avaliados no estudo ONTT identificaram somente um paciente com outra causa de neuropatia óptica, que apresentou um tumor de hipófise comprimindo o nervo óptico (BECK *et al.*, 1993b).

Segundo YOUL *et al.*, em 1991, exames de IRM do nervo óptico detectaram anormalidades ao longo da via visual anterior pré-quiasmática, em cerca de 80% dos pacientes com quadros visuais agudos. Técnicas de imagem, que utilizam sequências que suprimem a gordura orbital, usualmente demonstram lesões no nervo óptico, realçadas pelo Gd, em até uma semana da perda visual. Estas lesões são consistentes com a ruptura da BHE que ocorre na fase precoce da neurite óptica sintomática (GUY *et al.*, 1992).

As anormalidades detectadas na IRM não são específicas da neurite óptica, podendo incluir alargamento, hipersinal e realce pelo Gd do nervo óptico. Estas anormalidades podem ser vistas também em neuropatias ópticas inflamatórias e infiltrativas, como a sarcoidose, o linfoma ou o glioma óptico.

3.1.5. Exames complementares na neurite óptica desmielinizante

a. Imagem por ressonância magnética

A introdução da IRM trouxe grande contribuição ao estudo das doenças desmielinizantes, no que diz respeito tanto à fisiopatologia quanto ao diagnóstico e à monitorização do tratamento. Imagens hiperintensas no nervo óptico afetado são encontradas em 84% dos casos de neurite óptica desmielinizante isolada, e em 32% dos nervos contralaterais assintomáticos. Cerca de 50 a 70% dos pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada apresentam lesões desmielinizantes multifocais hiperintensas em T2W no corpo caloso e na substância branca periventricular, ou de outras partes do encéfalo clinicamente assintomáticas (LANA-PEIXOTO, 2000).

Ocasionalmente, nas neurites ópticas desmielinizantes, pode ser encontrado aumento de volume do nervo óptico. Nestas situações, há necessidade de diferenciar a neurite óptica desmielinizante de outras condições que mais comumente causam aumento da espessura do nervo óptico, como gliomas, meningiomas da bainha do nervo, neurites de etiologia infecciosa ou infiltrativas e aumento da pressão intracraniana (LANA-PEIXOTO, 2000).

A IRM tem valor prognóstico quanto ao risco de uma neurite óptica desmielinizante isolada converter-se em EM. No estudo do ONTT, os pacientes com duas ou mais lesões na região periventricular, medindo pelo menos 3mm³, tiveram 36% de chance de desenvolver EM em dois anos; pacientes, com apenas uma lesão à IRM,

tiveram risco de 17% de conversão; e aqueles, com IRM normal, tiveram risco de 3%. Em cinco anos, o risco de conversão para EM, em pacientes com três ou mais lesões à IRM, foi de 51%; para os que apresentavam uma a duas lesões, o risco foi de 37%; e para aqueles sem lesões à RM, o risco foi de 16% (OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997).

A IRM pode ter valor prognóstico, quando associada à presença do sintoma de Uhthoff. Quando a IRM é positiva (presença de lesões cerebrais) e o paciente relata o sintoma de Uhthoff, o risco de conversão da neurite óptica desmielinizante isolada para EM se eleva para 70% em um ano (SCHOLL *et al.*, 1991).

b. Líquido cefalorraquidiano

O exame do LCR é de grande importância na neurite óptica isolada, para a avaliação da intensidade do risco de conversão da neurite óptica em EM. A síntese intratecal de IgG, refletida como duas ou mais bandas oligoclonais no LCR, com a ausência das bandas correspondentes no soro, relaciona-se com o risco futuro de desenvolvimento de EM, sendo encontradas em 60% a 70% dos pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada e em quase 100% dos pacientes com EM na Europa e Estados Unidos, desde que sejam empregadas técnicas adequadas (ROLAK *et al.*, 1996).

TINTORÉ *et al.*, em 2001, mostraram que a presença de BO não é um bom fator preditor quando avaliada isoladamente, mas, quando presente nos pacientes que apresentam IRM anormal, está fortemente associada com conversão de CIS em EM. NILSSON *et al.*, em 2005, seguiram 110 indivíduos com NO unilateral por sete a 18 anos, após o evento inicial, e concluíram que pacientes com BO presentes e/ou pleocitose mononuclear no LCR à instalação de neurite óptica têm 2,7 vezes mais chance de conversão para EM, em 15 anos, que aqueles com LCR normal.

c. Potencial evocado visual

O potencial evocado visual (PEV) tem como objetivo avaliar a funcionalidade da via visual. Dessa forma pode-se medir o tempo de condução central (ou tempo retino-cortical) do potencial visual, desde o nervo óptico até o córtex occipital.

O PEV é uma ferramenta útil para a detecção precoce de distúrbios da condução do sistema óptico, porém é incapaz de determinar a sua etiologia de forma específica, já que um prolongamento da latência de pico do PEV (conhecido como P100) pode estar presente tanto em lesões desmielinizantes, como tumores compressivos do nervo óptico, quanto em processos isquêmicos cerebrais. Assim, é importante correlacionar dados neurofisiológicos com o contexto clínico do paciente, bem como com seus estudos de imagem, para melhorar elucidação etiológica.

Dentre os métodos de estimulação da via visual, a estimulação por meio de um monitor com imagens em forma de tabuleiro de xadrez alternante é indicada para casos em que existam cooperação e acuidade visual. Para casos pediátricos ou até mesmo para aqueles com perda importante da acuidade visual, está indicado o uso de estímulo por padrão de pulso luminoso do tipo *flash*.

As respostas geradas pela estimulação visual são captadas em eletrodos de superfície (como os do EEG), conforme recomendações do grupo do Queen Square. Os potenciais visuais registrados são analisados por meio das medidas de latência e amplitude da onda P100. As diferenças interoculares e as características morfológicas de cada potencial também são levadas em consideração.

O PEV apresenta grande utilidade nos critérios diagnósticos de esclerose múltipla, mesmo naqueles casos em que não há queixa de alteração da acuidade visual pelo paciente nem verificação de alteração pelo exame neurológico. Esse método de detecção identifica áreas desmielinizantes que possam existir na via visual, muitas vezes

precocemente em relação aos achados de ressonância magnética, por meio da expressão do prolongamento das latências do potencial P100. Porém, como já mencionado anteriormente, muitas outras patologias podem determinar os mesmos achados, como processos isquêmicos (neuropatia óptica isquêmica), processos tumorais (tumores que comprimem o nervo óptico) e processos tóxicos ou metabólicos.

Devemos salientar que o estudo da via visual deve ser precedido do estudo da retina, também chamado de eletrorretinograma. O exame da retina com o mesmo estímulo que será usado para o exame da via visual confere mais segurança neurofisiológica aos dados apresentados na conclusão do estudo. Devemos salientar também que o *flash* mostra preferentemente a função dos bastonetes, e o estímulo padrão reverso avalia principalmente a visão blindada pelos cones. Logo, torna-se clara a necessidade de avaliar a funcionalidade retiniana junto à via visual.

O PEV pode ser anormal mesmo quando a acuidade visual, o campo visual e a percepção de cores estão preservados. Também é útil na diferenciação das lesões desmielinizantes do nervo óptico, onde há aumento da latência da resposta de lesões secundárias à isquemia, ou compressão e redução de amplitude. A utilidade principal dos potenciais evocados reside em sua capacidade de demonstrar uma anormalidade de função do SNC que não pode ser clinicamente detectável (SISTO *et al.*, 2005).

d. Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica, ou OCT, é uma técnica não-invasiva, que utiliza luz através da interferometria de baixa coerência, para medir a espessura da camada de fibras nervosas da retina e o volume macular. Esta medição poderá fornecer informação sobre o tamanho e o número dos corpos ganglionares da retina. Estudos recentes, utilizando OCT, têm demonstrado diminuição da espessura da camada de fibras nervosas

da retina, em pacientes com história de NO desmielinizante aguda, bem como em pacientes com EM que não possuem história conhecida de NO (PARISI *et al.*, 1999; TRIP *et al.*, 2005; FISHER *et al.*, 2006; COSTELLO *et al.*, 2006). PULICKEN *et al.*, em 2007, examinaram a espessura da camada de fibras nervosas da retina, volume macular e acuidade visual em 326 olhos de pacientes com EM e 94 olhos controles, utilizando a OCT. Nos olhos de pacientes com EM, com história de NO, houve diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) da camada de fibras nervosas da retina ($84,2 \mu\text{m}$) quando comparados com as dos controles ($102,7 \mu\text{m}$). Do mesmo modo, a camada de fibras nervosas da retina estava significativamente diminuída nos olhos não afetados de pacientes com EM, que possuíam história de NO, bem como nos olhos dos pacientes com EM, sem história de NO. Houve uma diminuição significativa no volume macular nos olhos dos pacientes com EM e história de NO. Pacientes com EM progressiva apresentaram diminuição mais intensa da camada de fibras nervosas da retina do que os pacientes com EMRR. Os autores enfatizam que a OCT é um instrumento promissor para detectar alterações subclínicas na camada de fibras nervosas da retina e volume macular em pacientes com EM e deve ser avaliada em estudos longitudinais como um biomarcador potencial de doença retiniana na EM.

COSTELLO *et al.*, em 2008, em estudo prospectivo, analisaram 78 pacientes com NO submetidos à OCT e a testes de função visual, por um período médio de 28 meses, para comparar diferenças entre a espessura da camada de fibras nervosas da retina de olhos afetados e não afetados, estabelecendo o período em que a diminuição da espessura da camada de fibras nervosas da retina estabilizaram, após a neurite óptica. Os autores concluíram que alterações na camada de fibras nervosas da retina podem estar correlacionadas com a função visual até 12 meses após um episódio de neurite óptica.

3.1.6. Neurite óptica pediátrica

Segundo BRADY *et al.*, em 1999, a neurite óptica aguda em crianças difere da forma típica do adulto, sendo que edema do disco óptico e doença bilateral são mais comuns em crianças. A diminuição da acuidade visual é mais grave, 20/200 ou pior em cerca de 84% dos olhos. Recuperação da acuidade visual para 20/40 (ou melhor) ocorre em 76% dos pacientes. De forma similar ao adulto, a condição pode predizer subsequente risco de EM, apesar de as estimativas de risco variarem entre os estudos. LUCCHINETTI *et al.*, em 1997, em um estudo longitudinal, mostraram que 19% das crianças desenvolveram EM, em 20 anos de seguimento, após o primeiro episódio de NO. Após 40 anos, somente 26% das crianças haviam desenvolvido EM.

No Brasil, LANA-PEIXOTO & ANDRADE, em 2001, descreveram as características clínicas e evolutivas em 27 crianças (idade ≤ 16 anos), com história de neurite óptica. A amostra foi composta por 15 meninos e 12 meninas, com idades variando de três a 16 anos (média de 10,9 anos). No total, 37 olhos foram afetados sendo que 10 crianças (37%) tiveram NO bilateral (oito simultâneas e duas sequenciais) e 17 (63%) tiveram NO unilateral. Neurite óptica recorrente ocorreu em uma criança. O disco óptico estava pálido em 35% dos casos, edemaciado em 46% e normal em 19%. Durante o seguimento (média de 13 meses; variando de um a 41 meses), houve melhora da acuidade visual na maioria dos olhos afetados (81%). Apenas uma criança desenvolveu esclerose múltipla (3,7%). Os autores concluíram que, na infância, a recuperação visual na NO é melhor e a taxa de conversão para EM é mais baixa.

WILEJTO *et al.*, em 2006, avaliaram os achados clínicos e laboratoriais de uma coorte de 36 crianças com NO, com idades variando de 2,2 a 17,8 anos (média de 12,2). Neurite óptica foi unilateral em 58% dos pacientes. O déficit visual foi grave em 69%, mas recuperação completa ocorreu em 39 de 47 olhos afetados (83%). Potenciais

evocados visuais foram anormais em 88%. Anormalidades neurológicas, além daquelas associadas com NO, foram documentadas em 13 crianças. Estudos de IRM dos nervos ópticos estavam anormais em 54%. Durante um seguimento com média de 2,4 anos (0,3 a 8,3 anos), 13 crianças (36%) foram diagnosticadas com EM e uma criança com neuromielite óptica. Nenhuma criança com IRM normal desenvolveu EM. Neurite óptica bilateral parece estar associada com o desfecho para EM. Achados clínicos extrínsecos ao sistema visual no exame clínico basal ($p < 0,0001$) e evidências à IRM de lesões na substância branca fora dos nervos ópticos ($p < 0,0001$) foram fortemente relacionados com o desfecho para EM.

Efeitos do tratamento com corticosteróides e outras terapias na recuperação da função visual e sobre o risco de EM em crianças ainda não foram estabelecidos através de estudos clínicos controlados. Segundo BALCER em 2006, baseando-se nos estudos em adultos, MPIV é geralmente recomendada se a perda visual é unilateral e grave ou se é bilateral. Tratamento com interferon beta pode ser considerado em crianças com IRM anormal, porém dados relacionados à eficácia deste tratamento no retardo do desenvolvimento para EM nesta população, são escassos.

3.1.7. Neurite óptica e o espectro da neuromielite óptica

Pacientes com NO isolada recorrente ou mielite longitudinalmente extensa estão sob alto risco de desenvolvimento para neuromielite óptica (NMO). LENNON *et al.*, em 2004, detectaram o anticorpo anti-NMO por imunofluorescência indireta em 25% dos pacientes com NO recorrente e em 52% dos pacientes com mielite transversa recorrente. TAKAHASHI *et al.*, em 2007, utilizando o anticorpo anti-AQP4 encontraram sensibilidade de 85% e especificidade de 100% em pacientes com uma síndrome de alto risco para NMO. ADONI *et al.*, em 2008, determinaram a soroprevalência do

NMO-IgG, em 28 pacientes brasileiros com diagnóstico de NMO recorrente. Dezoito pacientes (64,3%) apresentaram pesquisa positiva do anticorpo NMO-IgG.

MATIELLO *et al.*, em 2008, avaliaram 34 pacientes com dois ou mais episódios de NO que não preenchiam critérios diagnósticos para EM ou NMO que foram testados para NMO-IgG entre 2000 e 2007. Dados clínicos foram obtidos de 25 pacientes da Mayo Clinic (cinco pacientes NMO-IgG positivos e 20 NMO-IgG negativos) e de nove pacientes soropositivos, cujos soros foram encaminhados para o laboratório de neuroimunologia da *Mayo Clinic* para testagem. Todos pacientes NMO-IgG positivos (em relação a 65% dos pacientes NMO-IgG negativos) apresentaram, pelo menos, um surto com acuidade visual pior que 20/200 no olho afetado. Nos pacientes soropositivos nos quais o seguimento de longo prazo foi possível (média 8,9 anos após o quadro inicial de NO), seis de 12 pacientes soropositivos apresentaram um episódio de mielite que preenchia critérios de NMO. Por outro lado, 1 de 15 pacientes soronegativos preencheram critérios para EM. Pacientes soropositivos apresentaram um escore visual final pior que os pacientes soronegativos. Os autores concluem que, a soropositividade para NMO-IgG prediz um desfecho visual desfavorável e o desenvolvimento de NMO, e que a NO recorrente soropositiva pode ser considerada uma forma frustrada ou limitada de NMO.

PAPAI-ALVARENGA *et al.*, em 2008, descreveram as características clínicas, curso e prognóstico da NO em pacientes com NMO recorrente. Os autores analisaram 60 pacientes com NMO, de acordo com WINGERCHUK *et al.*, em 1999, vistos entre 1985 e 2004. Neurite óptica foi o achado inicial em 53,3% dos pacientes, sendo que a maioria foi de apresentação unilateral. Neurite óptica recorrente antes do quadro medular ocorreu em 18,3%. O comprometimento visual foi grave na apresentação clínica em 78,3% dos pacientes. A média de duração da doença foi de oito anos

(variação de 0,5 a 30 anos). No último seguimento clínico, 53,3% dos pacientes apresentavam comprometimento visual bilateral e 63,3% estavam amauróticos de pelo menos um olho. A alta taxa de mortalidade (23,3%) foi devida à mielite cervical. As taxas de mortalidade foram significativamente maiores entre os pacientes afro-brasileiros (58,3%).

A síndrome clínica de alto risco para NMO pode também confundir-se com a CIS característica para conversão para EM. Na NMO, as topografias acometidas limitam-se, em geral, aos nervos ópticos e medula. As apresentações da NO e da mielite na NMO são distintas da CIS. Na NMO, a neurite óptica é frequentemente bilateral, a mielite é extensa e simétrica, as disfunções são mais graves e a apresentação mais desfavorável (LANA-PEIXOTO, 2008). Quando aplicados os critérios diagnósticos para NMO, de acordo com WINGERCHUK *et al.*, em 1999, em 320 pacientes com CIS, apenas 7,2% apresentaram critérios absolutos de NMO e 0,3% critérios absolutos e de suporte (RUBIERA *et al.*, 2006). A utilização dos critérios revisados para NMO (WINGERCHUK *et al.*, 2006), especialmente com a introdução da IgG-NMO, contribuiu para tornar esta diferenciação mais clara.

PIRKO *et al.*, em 2004, acompanharam 72 pacientes com NO recorrente por cinco anos. A taxa de conversão para NMO foi 12,5%, e para EM, 14,4%. Entre cinco pacientes que apresentavam duas ou mais lesões consistentes com EM na IRM cerebral, dois pacientes desenvolveram EM e nenhum desenvolveu NMO. Por outro lado, entre 11 pacientes que não apresentavam tais lesões à IRM, nenhum desenvolveu EM, e dois desenvolveram NMO. Conversão para NMO foi mais precoce do que para EM, e foi mais frequente em mulheres e naqueles com taxa de recorrência mais alta. Além disso, o desfecho visual foi pior no grupo de pacientes com NMO.

3.1.8. Tratamento da neurite óptica desmielinizante

a. Terapia de curto prazo

Metilprednisolona intravenosa acelera a recuperação da função visual mas não afeta o desfecho visual a longo prazo (BECK, 1992a; BECK *et al.*, 1992b; BECK & CLEARLY, 1993a; BECK *et al.*, 1993b; BECK, 1995; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997).

O ONTT foi organizado pelo *National Eye Institute*, dos Estados Unidos, para definir o papel dos corticosteroides no tratamento da neurite óptica desmielinizante. Este estudo multicêntrico e prospectivo permitiu a avaliação longitudinal de 457 pacientes com neurite óptica aguda.

Os critérios para entrada no ONTT incluíram o diagnóstico de neurite óptica aguda unilateral, com sintomas visuais por oito dias ou menos; idade entre 18 a 46 anos; ausência de história prévia de neurite óptica ou sinais oftalmoscópicos de atrofia óptica no olho afetado; ausência de doença sistêmica ou tratamento prévio com corticosteroides para neurite óptica ou para EM. Os pacientes foram divididos em três diferentes grupos para a avaliação do tratamento. O grupo I recebeu prednisona oral (1mg/kg por 14 dias); o grupo II foi tratado com metilprednisolona endovenosa (250 mg, a cada seis horas) por três dias, seguida por prednisona oral (1 mg/kg) por 11 dias; e o grupo III recebeu placebo oral por 14 dias.

O grupo, tratado com metilprednisolona endovenosa, iniciou a recuperação da visão mais precocemente que os pacientes dos dois outros grupos. A acuidade visual mediana melhorou para 20/25, já no quarto dia de tratamento no grupo da metilprednisolona e, após 15 dias, nos outros dois grupos.

Cerca de 96% dos pacientes apresentaram melhora de, pelo menos, uma linha de optótipos de Snellen com 30 dias, não havendo diferença significativa entre os grupos. Após seis meses, também, não havia diferença da acuidade visual, enquanto a

sensibilidade ao contraste, o campo visual e a visão cromática eram melhores no grupo tratado com metilprednisolona endovenosa do que nos outros. Ao se compararem os grupos da prednisona oral e do placebo, não foi verificada qualquer diferença nas taxas de recuperação de qualquer função visual. A avaliação de cinco anos após o tratamento demonstrou que a função visual na maioria dos olhos afetados e contralaterais era normal ou ligeiramente alterada. A acuidade visual era igual ou melhor que 20/20 em 80% dos olhos; e entre 20/25 a 20/40, em 15%. Apenas 3% dos pacientes apresentavam acuidade visual pior que 20/200. Nos olhos afetados, a sensibilidade ao contraste era mais frequentemente afetada que a acuidade visual, o campo visual e a visão cromática.

Inesperadamente, foi observado um aumento de incidência de neurite óptica recorrente no grupo tratado com prednisona oral, em relação aos outros dois grupos. A probabilidade cumulativa de recorrência da neurite óptica, em cinco, anos foi de 19% para o olho afetado, 17% para o olho contralateral e 30% para qualquer um dos olhos. A taxa cumulativa de recorrência foi quase duas vezes maior nos pacientes que receberam prednisona oral do que nos pacientes do grupo do placebo ou do tratado com metilprednisolona endovenosa. A explicação para este fato ainda é desconhecida, mas é possível que haja uma sensibilidade diferencial dos substratos de células T CD4+ e T CD8+ em relação às doses de corticosteroides. Doses muito elevadas de metilprednisolona seriam capazes de causar redução de CD4+ e CD8+, e doses menores de corticosteroides como as empregadas no grupo tratado com prednisona causariam redução apenas de CD4+, propiciando a recorrência da neurite óptica.

A segunda conclusão deste estudo foi que pacientes tratados com metilprednisolona endovenosa evoluem melhor em relação ao desenvolvimento de EM, nos dois anos iniciais após o tratamento, do que aqueles tratados com prednisona oral ou placebo. Este efeito protetor da metilprednisolona endovenosa tende a desaparecer posteriormente.

Observou-se, também, que os pacientes com NO e com presença de lesões desmielinizantes à IRM, e aqueles com EM, têm maior tendência de desenvolver episódios de NO. O ONTT avaliou ainda a influência do tratamento da neurite óptica no desenvolvimento da esclerose múltipla. Dos 389 pacientes avaliados após dois anos, 50 apresentaram conversão da neurite óptica isolada para EM, sendo 21 (16,7%) do grupo de placebo, 19 (14,7%) do grupo de prednisona oral e 10 (7,5%) do grupo da metilprednisolona endovenosa. Com o ajuste para os fatores da linha multivariável, de base num modelo multivariável, pôde-se observar que, no grupo tratado com metilprednisolona endovenosa, a taxa de conversão para EM, após dois anos, foi de um terço da observada no grupo placebo. Após dois anos, as diferenças entre os grupos tenderam a diminuir, sugerindo redução do efeito protetor da metilprednisolona. Cinco anos após o tratamento da neurite óptica isolada, 27% dos pacientes tinham desenvolvido EMCD, e outros 9% tinham diagnóstico de EM provável. A probabilidade cumulativa de pacientes, com neurite óptica, desenvolver EMCD, foi de 30% e provável EM, 40%. O tratamento da neurite óptica não demonstrou, após cinco anos, qualquer efeito protetor significativo em relação ao desenvolvimento da EM. A probabilidade cumulativa de desenvolver EMCD, dentro de cinco anos, foi de 31% no grupo da prednisona oral, 27% no grupo da metilprednisolona endovenosa e 32% no grupo placebo (BECK, 1992a; BECK *et al.*, 1992b; BECK & CLEARLY, 1993a; BECK *et al.*, 1993b; BECK, 1995; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997).

Da mesma maneira, WAKAKURA *et al.*, em 1999, em um estudo randomizado no Japão, evidenciaram recuperação mais rápida da acuidade visual em pacientes que receberam MPIV em comparação com pacientes que receberam uma droga controle (metilcobalamina). Os autores não identificaram efeito de longo prazo da MPIV sobre o desfecho visual.

HICKMAN *et al.*, em 2003, estudaram 66 pacientes com um primeiro episódio de NO unilateral aguda, dentro de 30 dias do início do quadro, com o objetivo de verificar se um curso único de MPIV, durante o ataque de NO aguda, previne o desenvolvimento de atrofia no nervo óptico. Estes autores avaliaram, de modo retrospectivo os dados de IRM de um estudo randomizado de MPIV em NO aguda publicado por KAPPOR *et al.*, em 1998. Os nervos ópticos foram estudados pela sequência de *short tau inversion recovery*, ou STIR, da IRM, e então, os pacientes foram randomizados para receber um grama de MPIV, por três dias, ou solução salina intravenosa. Após seis meses, foi repetido novo exame de IRM e feita avaliação neuro-oftalmológica. O estudo mostrou que um curso de MPIV não previne o desenvolvimento de atrofia do nervo óptico, a curto prazo, após episódio de NO aguda.

BRUSAFERRI & CANDELISE, em 2000, em uma meta-análise sobre tratamento com corticosteroides para EM, que incluiu 1.714 pacientes (716 pacientes com NO), oriundos de 12 estudos controlados randomizados, concluíram que corticosteroides e ACTH possuem um impacto significativo na recuperação da acuidade visual, em até 30 dias do episódio inicial de NO aguda. Contudo, a recuperação não foi estatisticamente significativa no seguimento de longo prazo.

KAUFMAN *et al.*, em 2000, em uma das diretrizes da Academia Americana de Neurologia, afirmaram que não há tratamento que altere o desfecho visual de longo prazo em pacientes com NO aguda, comparados com placebo. Os autores afirmaram que dose alta de MPIV, oral ou ACTH podem acelerar a recuperação da visão após episódio agudo de NO. No entanto, os autores afirmaram que não existe indicação para o uso de dose baixa de prednisona oral (1 mg/Kg/dia) no tratamento da NO aguda devido à relação risco-benefício incerta.

VEDULA *et al.*, em 2007, em uma recente meta-análise da *Cochrane Review*, revisaram os estudos clínicos randomizados que utilizaram corticosteroides para NO aguda. Cinco estudos foram incluídos nesta revisão com um total de 729 participantes. Nestes estudos, em que os pacientes utilizaram um total de 3.000 mg ou mais de corticosteroides IV, não houve benefício do tratamento sobre o placebo, após seis meses de terapia, com relação à acuidade visual, sensibilidade ao contraste ou recuperação de campo visual.

b. Terapia de longo prazo

Estudos recentes têm demonstrado que interferon beta-1a, interferon beta-1b e acetato de glatirâmer retardam o desenvolvimento de EM, em pacientes com NO desmielinizante, que possuam duas ou mais lesões sugestivas de desmielinização na IRM (JACOBS *et al.*, 2000; COMI *et al.*, 2001; CHAMPIONS STUDY GROUP, 2006; KAPPOS *et al.*, 2006; KAPPOS *et al.*, 2007; COMI *et al.*, 2008).

Três estudos multicêntricos (CHAMPS, ETOMS e BENEFIT) mostraram efeitos benéficos do interferon beta sobre a taxa de conversão para EMCD, em pacientes com CIS, incluindo pacientes com NOD aguda (JACOBS *et al.*, 2000; COMI *et al.*, 2001; CHAMPIONS STUDY GROUP, 2006; KAPPOS *et al.*, 2006; KAPPOS *et al.*, 2007). Outro estudo realizado em um único centro, também mostrou efeito similar, com infusões repetidas de imunoglobulina intravenosa (ACHIRON *et al.*, 2004). COMI *et al.*, em 2008, em estudo multicêntrico e randomizado com acetato de glatirâmer de uso subcutâneo (estudo PRECISE) envolvendo 481 pacientes com CIS (243 do grupo tratado; 238 do grupo placebo), demonstraram que o AG reduziu o risco de desenvolvimento de EMCD em 45%, comparado com o placebo ($p = 0,0005$).

O estudo de JACOBS *et al.*, em 2000, com interferon beta-1a 30 µg/semana de uso intramuscular (estudo CHAMPS), foi multicêntrico, randomizado e placebo-controlado, e

envolveu 383 pacientes com NO aguda e outras CIS, acompanhados por três anos. Os critérios de inclusão foram: presença de CIS monofocal, IRM anormal definida como duas ou mais lesões clinicamente silenciosas (maior ou igual a 3 mm³) em T2W, pelo menos uma delas deveria ser ovoide ou de localização periventricular. O estudo mostrou diminuição de 44% na taxa de conversão para EM. Medidas de IRM também revelaram efeito benéfico do tratamento. A extensão aberta de cinco anos do estudo CHAMPS, denominado estudo CHAMPIONS, foi o primeiro estudo que demonstrou um significativo, apesar de modesto, efeito de longo prazo sobre a incapacidade nos pacientes, que iniciaram mais precocemente o tratamento, com relação aos parâmetros de IRM e clínicos (CHAMPIONS STUDY GROUP, 2006).

De maneira similar, COMI *et al.*, em 2001, em estudo multicêntrico e randomizado, com interferon beta-1a, de uso subcutâneo (estudo ETOMS), envolvendo 309 pacientes com CIS (mono ou multifocal), dos quais 98 tinham NO aguda, tratados com interferon beta-1a (22 µg/semana) ou placebo e acompanhados por dois anos, revelaram redução da taxa de conversão para EM no grupo tratado, quando comparado ao placebo (- 24%; $p = 0,047$). Além disso, a média do número de lesões ativas à IRM também foi reduzida no grupo tratado ($p < 0,001$), assim como a carga de lesão em T2W.

KAPPOS *et al.*, 2006, avaliaram o emprego do interferon beta-1b, de uso subcutâneo (250 µg/dias alternados), em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (Estudo BENEFIT), que envolveu 487 pacientes com CIS (mono ou multifocal), sendo que 80 pacientes apresentavam NO aguda. Os autores evidenciaram diminuição de 50% na taxa de conversão para EMCD, em dois anos ($p < 0,0001$). O interferon beta-1b prolongou o tempo para EMCD, de 255 dias no grupo placebo para 618 dias no grupo tratado. O estudo também evidenciou redução no número cumulativo de lesões ativas, e em T2W pela IRM.

Recentemente, KAPPOS *et al.*, em 2007, realizaram a análise do seguimento de três anos do estudo BENEFIT. Os autores evidenciaram que o início precoce do tratamento com interferon beta-1b preveniu o desenvolvimento de incapacidade física, dando suporte para sua administração, após o primeiro evento desmielinizante sugestivo de EM. Nos pacientes que iniciaram mais precocemente o tratamento com interferon beta-1b, ou seja, logo após o primeiro evento sugestivo de EM, o risco para progressão da incapacidade reduziu em 40%, quando comparado ao grupo que iniciou mais tardiamente o tratamento.

CLERICO *et al.*, em 2008, revisaram (*Cochrane review*) os estudos sobre os efeitos dos imunomoduladores na prevenção da conversão de CIS em EMCD em adultos, ou seja, na prevenção de um segundo surto. Os estudos selecionados eram randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados de pacientes com CIS tratados com drogas imunomoduladoras. Somente três estudos (CHAMPS, ETOMS e BENEFIT) testaram a eficácia dos interferons beta incluindo um total de 1.160 participantes (639 do grupo tratado; 521 do grupo placebo). Nenhum estudo sobre o acetato de glatirâmer foi selecionado. A meta-análise mostrou que a proporção de pacientes que evoluiu para EM foi, significativamente, menor no grupo tratado com interferon beta, do que no grupo tratado com placebo, no final de um e dois anos de seguimento. Tratamento precoce com interferon beta foi associado com um perfil de efeitos adversos semelhante aos estudos controlados e randomizados publicados anteriormente com estas drogas. Foi possível avaliar somente a frequência dos eventos adversos mais graves, pois havia certa heterogeneidade entre os três estudos. Contudo, a meta-análise não evidenciou nenhuma diferença significativa, relacionada aos eventos adversos no grupo tratado com interferon beta ou no grupo tratado com placebo.

3.1.9. Prognóstico da neurite óptica desmielinizante

Em relação à acuidade visual, o prognóstico das neurites ópticas desmielinizantes é bom, embora a lesão irreversível do nervo óptico seja demonstrada em 85% dos pacientes (HICKMAN *et al.*, 2003). A grande preocupação, relativa à neurite óptica desmielinizante, é sua tendência à recorrência e conversão para EM. O conhecimento dos fatores de risco para tal conversão e a correta abordagem terapêutica são úteis na orientação adequada dos pacientes.

NILSSON *et al.*, em 2008, analisaram as funções cognitivas de 22 pacientes (idade entre 44 e 75 anos) diagnosticados com NOD há cerca de 28 anos (mediana) que não evoluíram com surtos e não desenvolveram EM. A IRM encefálica foi normal em seis pacientes e mostrou duas ou mais lesões na substância branca, compatíveis com lesões desmielinizantes em 16 pacientes. Uma bateria neuropsicológica, que avaliou nove domínios cognitivos, foi aplicada. Somente um paciente estava dentro da normalidade em todos os testes aplicados. Seis pacientes mostraram resultados limítrofes e 15 pacientes (68%) apresentaram performance significativamente comprometida em, pelo menos, um domínio cognitivo. Sete pacientes apresentaram comprometimento significativo em dois ou mais domínios. Os domínios mais frequentemente afetados foram: função executiva, habilidade visual e velocidade de processamento da informação. Não houve correlação aparente entre os achados de IRM e a função cognitiva. Os autores concluíram que disfunção cognitiva é comum em pacientes, após muitos anos de um episódio isolado de neurite óptica. Disfunção cognitiva foi verificada mesmo em pacientes que não apresentaram lesões desmielinizantes aparentes na IRM de seguimento.

3.2. Esclerose Múltipla

3.2.1. Introdução

Esclerose múltipla é uma doença neurológica desmielinizante, de caráter

inflamatório e neurodegenerativo, que causa incapacidade significativa e progressiva na maioria dos indivíduos afetados. A natureza e gravidade de sua progressão são variáveis e imprevisíveis. Nenhum dos tratamentos disponíveis para EM é reparatório ou restaurador, sendo a prevenção dos surtos, o objetivo primário do tratamento (FROHMAN *et al.*, 2006).

A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica, que acomete cerca de um milhão de pessoas no mundo. Em 2000, a taxa de prevalência projetada de EM para a população branca dos Estados Unidos foi 191 casos por 100.000 habitantes, e a taxa de incidência foi 7,3 casos por 100.000 pessoas por ano (MAYR *et al.*, 2003). É uma doença inflamatória desmielinizante, em que mecanismos imunológicos desempenham importante papel na patogênese das lesões no SNC, levando a uma ação autolesiva dirigida, fundamentalmente, contra a substância branca do encéfalo e da medula com perda de oligodendrócitos, mielina e axônios. (WEINSHENKER *et al.*, 1989a; WEINSHENKER *et al.*, 1989b; WEINSHENKER, 1996; FERGUSON *et al.*, 1997; COMPSTON *et al.*, 2006).

A EM é caracterizada pela anatomia patológica por placas multifocais de desmielinização encontradas dentro da substância branca do SNC. A substância cinzenta, bem como os axônios, são relativamente preservados, apesar de alguns estudos enfatizarem a importância da lesão axonal precoce (FERGUSON *et al.*, 1997; TRAPP *et al.*, 1998).

A EM é mais frequente em mulheres. É típico que a doença torne-se clinicamente aparente entre os 20 e 40 anos (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 1995; TILBERY *et al.*, 1995; OLIVEIRA *et al.*, 1999; MOREIRA *et al.*, 2000; ARRUDA *et al.*, 2001). A causa da EM é desconhecida, apesar de mecanismos imunomediados estarem certamente envolvidos, seja primária ou secundariamente.

O papel dos fatores humorais e celulares na produção das lesões na EM ainda não é completamente compreendido. Lesões crônicas e inativas da EM são lesões

hipocelulares bem demarcadas contendo gliose, perda axonal variável, densidade reduzida de oligodendrócitos, quantidade variável de inflamação (geralmente perivascular) e evidência de remielinização, mas sem sinais de desmielinização ativa (FROHMAN *et al.*, 2006). Quimiocinas desempenham papel importante no recrutamento e ativação de leucócitos para os sítios de inflamação dentro do SNC em pacientes com EM. MOREIRA *et al.*, em 2006a e 2006b, evidenciaram que níveis elevados de CXCL10 e baixos de CCL2 estavam relacionados à fase aguda da doença. A melhora clínica da EM ativa secundária ao tratamento com MPIV foi associada com modificações nos níveis de CXCL10 e CCL2.

As lesões desmielinizantes inflamatórias ativas mostram, caracteristicamente, inflamação perivascular de graus variáveis junto aos macrófagos carregados de lipídios e astrócitos reativos. Embora este quadro inflamatório, contendo linfócitos T e macrófagos, seja típico de lesões ativas da EM, avaliações de lesões precoces através de biópsia demonstraram uma heterogeneidade patológica significativa, levando à classificação de quatro padrões distintos de lesões (LUCCHINETTI *et al.*, 2000; LUDWIN, 2006).

3.2.2. Epidemiologia da esclerose múltipla

A esclerose múltipla é a doença neurológica crônica mais frequente em adultos jovens nos Estados Unidos e Europa. Existe também uma heterogeneidade em sua distribuição, com variações de incidência da doença na Espanha e Sicília, nos últimos anos. Na Europa, a EM é mais prevalente no Reino Unido e Escandinávia. É pouco prevalente nos países orientais, variando sua prevalência entre um a quatro/100.000 habitantes. A distribuição mundial da EM tem sido definida há mais de 30 anos, através da divisão em áreas de alta prevalência (mais que 30 casos por 100.000 habitantes), média prevalência (de cinco a 29 casos por 100.000 habitantes) e baixa prevalência

(menos que cinco casos por 100.000 habitantes). As áreas de alto risco para EM incluem o norte dos Estados Unidos, sul do Canadá, norte e centro da Europa, Israel, Nova Zelândia e sudeste da Austrália, com taxas de prevalência entre 50 a 200 casos por 100.000 habitantes (COMPSTON *et al.*, 2006; EBERS & SADOVNICK, 1993; SADOVNICK & EBERS, 1993).

No Brasil, a distribuição e a caracterização clínica da EM ainda não são bem conhecidas. O primeiro estudo epidemiológico realizado no Brasil foi feito no município de São Paulo, em 1990, por CALLEGARO *et al.*, (1992), registrando uma prevalência de 4,27/100.000 habitantes. Em 1997, um segundo estudo no município de São Paulo, a prevalência da EM foi estimada em 15/100.000 habitantes (CALLEGARO *et al.*, 2001). Estudos de prevalência nos municípios de Belo Horizonte/MG, Botucatu/SP e Sorocaba/SP revelam taxas de 18, 17 e 16,2 por 100.000 habitantes, respectivamente (LANA-PEIXOTO *et al.*, 2002c; ROCHA *et al.*, 2002; GAMA *et al.*, 2004). Estudo realizado na cidade de Recife, Nordeste brasileiro, mostrou prevalência mais baixa de 1,36 casos por 100.000 habitantes (FERREIRA *et al.*, 2004).

As séries de casos publicados no Brasil demonstram certa homogeneidade nos resultados. Em São Paulo, CALLEGARO, em 1989, relatou paraparesia como sintoma inicial em 34, do total de 120 pacientes. Distúrbio sensitivo e perda visual foram observados no início da doença em 35 e 18 pacientes, respectivamente. LANA-PEIXOTO & LANA-PEIXOTO, em 1992, relataram que fraqueza dos membros foi o sintoma inicial mais comum (51%), seguida de perda visual, usualmente com dor associada à movimentação ocular, ocorrendo em 29 pacientes (43%); distúrbio sensitivo, em 39%; sintomas de envolvimento do tronco cerebral e cerebelo, em 34%; distúrbio esfíncteriano em 22%; acometimento dos V e VII nervos cranianos, em 10%; e diplopia, em 9% dos casos, de uma série de 67 pacientes com EM. Com relação à frequência dos sintomas

que apareceram durante o curso da doença, os sintomas sensitivos estavam presentes em 90% dos pacientes; comprometimento da visão, em 84%; fraqueza dos membros, em 79%; ataxia, em 54%; distúrbio esfíncteriano, em 49%; e diplopia, em 31% dos pacientes. A média da idade de início da doença nos pacientes com esclerose múltipla foi de 28,9 anos.

PAPAI-ALVARENGA *et al.*, em 1995, relataram que 29,5% de 88 pacientes com EM apresentaram alterações visuais no primeiro surto. Considerando-se todas as manifestações referidas no primeiro surto, prevaleceram as alterações motoras (52,3%) e sensitivas (51,1%). Seguiram-se as visuais (29,5%), de tronco (28,4%), esfíncterianas (26,1%) e distúrbios de coordenação (20,5%). Em menor proporção, foram referidas alterações mentais (5,6%), dor (4,5%), cefaléia (2,3%) e convulsões (2,3%). A idade de início da doença variou entre quatro e 56 anos, com uma média de 27,9 anos. TILBERY *et al.*, em 1995, evidenciaram que 27% de 214 pacientes com EM apresentaram NO, como sintoma inicial.

SIBINELLI *et al.*, em 2000, avaliaram a frequência e as características das alterações oculares em pacientes com EM. Dos 64 pacientes avaliados, 26 pacientes (40,6%) apresentaram distúrbios oculares no início da doença. Neurite óptica e diplopia foram as manifestações oculares iniciais mais comuns da doença em 18 (28,1%) e seis (12,5%) pacientes, respectivamente. O defeito de campo visual mais comumente observado nos pacientes com NO foi o escotoma arqueado com defeito paracentral (46,4%). Dos 64, 44 (68,75%) pacientes apresentaram manifestações oculares na evolução da doença.

MOREIRA *et al.*, em 2000, na maior série brasileira publicada, em 302 pacientes com EM, relataram como sintomas iniciais mais comuns: sensitivos (31,7%), ópticos (26,8%), piramidais (17,8%), medulares (16,5%), de tronco (13,5%) e cerebelares (5,9%) em 302 pacientes com EMCD. Os sintomas evolutivos caracterizaram-se por sintomas

piramidais (72,5%), medulares (64,9%), sensitivos (57,6%), ópticos (53,9%), cerebelares (33,4%) e de tronco (31,7%). A média de idade ao início da doença foi de 29,6 anos.

ARRUDA *et al.*, em 2001, na cidade de Curitiba, mostraram que em 200 pacientes com EM, 126 pacientes (63%) apresentaram síndrome de tronco e cerebelo na apresentação da doença. Seguiram-se os sintomas motores (49,5%) e os sintomas sensitivos (53%). Setenta e nove pacientes (39,5%) apresentaram neurite óptica como manifestação inicial da doença. A média de idade ao início da doença foi de 32 anos.

CARDOSO *et al.*, em 2006, no estado da Bahia, relataram que os sítios mais frequentemente acometidos no início da doença foram as vias ópticas (34,4%) e a medula espinhal (34,4%), seguidos pelo comprometimento do telencéfalo (19,4%), cerebelo (7,5%) e tronco (4,3%) em uma série de 121 pacientes com esclerose múltipla. A média de idade de início dos sintomas foi de aproximadamente 31 anos.

3.2.3. Formas clínicas da esclerose múltipla

A evolução do quadro clínico da EM é variável ao longo do tempo, sendo caracterizado por períodos de piora – surtos ou exacerbações – ou deterioração gradual e progressiva, ou ambas. O surto (exacerbação, ataque, crise, relapso, agudização) refere-se a um relato subjetivo ou a uma observação objetiva de distúrbio neurológico, com duração mínima de 24 horas. Deve-se afastar a possibilidade de pseudo-surto que poderá ser causado por alterações na temperatura corporal ou infecção. Episódio paroxístico único (por ex., espasmo tônico) não constitui um surto. Porém, múltiplos episódios ocorrendo em 24h constituem-se em um surto (SCHUMACHER *et al.*, 1965; POSER *et al.*, 1983; McDONALD *et al.*, 2001). Os surtos são considerados como separados quando há um intervalo mínimo de 30 dias (SCHUMACHER *et al.*, 1965; POSER *et al.*, 1983; McDONALD *et al.*, 2001).

Segundo LUBLIN & REINGOLD em 1996, através de um consenso internacional, a doença pode ser definida em quatro formas clínicas:

a. EM recorrente-remittente: evolui em surtos bem individualizados que deixam ou não sequelas, não havendo progressão dos déficits entre os surtos. É a forma de início da doença em cerca de 85%-90% dos casos (WEINSHENKER *et al.*, 1989a; WEINSHENKER *et al.*, 1989b; WEINSHENKER, 1996).

b. EM secundariamente progressiva: caracteriza-se por uma fase inicial RR, seguida de progressão dos déficits, com ou sem surtos subjacentes, havendo progressão dos déficits entre os surtos. Este tipo de EM desenvolve-se em aproximadamente 80% dos pacientes com EMRR. Estudos populacionais longitudinais têm demonstrado que cerca de 50% dos pacientes necessitam de assistência para andar, após 15 anos de doença, e que mais de 80% dos pacientes com EM alcançam este grau de incapacidade, após 30 anos (WEINSHENKER *et al.*, 1989a; WEINSHENKER *et al.*, 1989b; WEINSHENKER, 1996). Pacientes com EM, que apresentam discreta incapacidade nos primeiros 10 anos de doença, muitas vezes, desenvolvem, subseqüentemente, incapacidade significativa (HAWKINS & McDONNELL, 1999). É difícil individualizar o curso clínico para um determinado paciente.

c. EM primariamente progressiva: caracteriza-se, desde o início, por doença progressiva, evoluindo com ocasionais estabilizações e discretos períodos de melhora. É a forma de início da doença em cerca de 10% dos casos. Pacientes com EMPP têm distribuição por gênero mais similar. Estes pacientes tendem a ter uma idade de início da doença mais tardia e, aparentemente, apresentam pior prognóstico em relação aos pacientes com EMRR.

d. EM progressiva-recorrente: caracteriza-se, desde o início, por doença progressiva, porém, é intercalada por surtos objetivos, com ou sem recuperação total. Os períodos entre os surtos são caracterizados por contínua progressão.

3.2.4. Diagnóstico da esclerose múltipla

Nas últimas décadas, um grande número de critérios formais têm sido propostos para a caracterização do diagnóstico da EM, baseados primariamente, em parâmetros clínicos (ALLISON & MILLAR, em 1954; SCHUMACHER *et al.*, em 1965; McALPINE *et al.*, em 1972; McDONALD & HALLIDAY, 1977; ROSE *et al.*, em 1976). Contudo, os primeiros critérios universalmente aceitos, foram aqueles propostos por SCHUMACHER *et al.*, em 1965 (QUADRO 2). Os critérios de Schumacher reconheceram a importância da idade de início (10 a 50 anos), o conceito de lesões disseminadas no tempo e espaço, a necessidade de documentar anormalidades objetivas (apesar de não requeridas no momento do diagnóstico) e o diagnóstico realizado por um neurologista. A necessidade de que não haja uma melhor explicação para os sintomas requer a formulação de um diagnóstico diferencial com investigação laboratorial apropriada. SCHUMACHER *et al.*,

QUADRO 2 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla, segundo SCHUMACHER *et al.*, em 1965.

- Idade apropriada
 - 10 - 50 anos
- Doença da substância branca do SNC
- Lesões disseminadas no tempo e espaço
 - Duas ou mais lesões separadas
- Anormalidades objetivas
- Curso de tempo consistente
 - Surtos com duração de pelo menos 24h, com intervalos de um mês
 - Progressão gradual ou lenta por, pelo menos, seis meses
- Nenhuma explicação melhor para os sintomas
 - Investigação laboratorial mínima de rotina
- Diagnóstico realizado por um neurologista clínico

em 1965, reconheceram também, que os surtos na EM devem durar pelo menos 24 horas, e que dois surtos distintos devem estar separados por um período mínimo de 30 dias. Além disso, os autores caracterizaram progressão da doença como piora neurológica observada por um período mínimo de seis meses. Se todos os requerimentos principais são preenchidos, o diagnóstico é de EM clinicamente definida; caso contrário, o paciente recebe a indicação de EM suspeita .

A partir da publicação dos critérios diagnósticos de POSER *et al.*, em 1983, deu-se um grande avanço na compreensão da EM, devido, principalmente, ao uso de testes laboratoriais como resultados de potenciais evocados e análise do LCR.

Por exemplo, utilizando uma evidência paraclínica de uma segunda lesão no estudo de potencial evocado visual, estes critérios permitem que seja realizado um diagnóstico de EMCD num paciente com um curso recorrente e somente com evidência clínica de uma lesão (POSER *et al*, 1983). O diagnóstico de EMCD, contudo, pode ser feito sem quaisquer estudos adicionais num paciente que tenha um curso recorrente remitente e evidência da doença em mais de um local do SNC ao exame neurológico. Avaliação do LCR pode demonstrar produção de IgG no SNC e, às vezes, pleiocitose (geralmente < 50 células/mm³). A produção intratecal de IgG é refletida por um aumento da proporção de IgG no LCR comparado ao soro evidenciado pelo índice de IgG aumentado e/ou pela presença de bandas oligoclonais (sem correspondência no soro) no LCR. O exame do LCR é importante, também, para o diagnóstico diferencial com outras condições (principalmente, infecciosas). Potencial evocado pode demonstrar distúrbios funcionais em vias aferentes que não são evidentes no exame neurológico e, portanto, estabelecer a presença de doença multifocal (GRONSETH & ASHMAN, 2000). Os critérios de Poser estão sumarizados no QUADRO 3.

QUADRO 3 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla definida, segundo POSER *et al.*, em 1983.

EM clinicamente definida (EMCD)

- dois surtos mais evidência clínica de duas lesões separadas, ou
- dois surtos mais evidência clínica de uma lesão e laboratorial de uma 2ª lesão (p.e. potenciais evocados)

EM laboratorialmente definida (EMLD)

- Requer BO ou IgG elevada no LCR, mais
 - dois surtos e evidência clínica ou laboratorial de uma lesão, ou
 - um surto, com evidência clínica de duas lesões, ou
 - um surto, com evidência clínica de uma lesão mais evidência laboratorial de uma 2ª lesão.

Em 2001, um Painel Internacional para o diagnóstico da EM, publicou novos critérios, incluindo a IRM como exame complementar mais importante, e definindo novos parâmetros para a EMPP (McDONALD *et al.*, 2001). Lesões cerebrais detectadas pela IRM podiam fornecer evidências de disseminação de lesões no tempo e espaço. Este Painel Internacional adotou critérios, segundo BARKHOF *et al.*, em 1997, e TINTORÉ *et al.*, em 2000, para disseminação espacial da doença baseada na IRM. Anormalidades na análise no LCR podem fornecer evidências de lesões de natureza inflamatória e imunológica, porém não fornecem informação sobre disseminação de lesões no tempo ou espaço. Potencial evocado visual típico da EM, com latência aumentada e com a forma de onda preservada (HALLIDAY, 1993), pode ser usado como uma evidência objetiva de uma segunda lesão nos casos em que a lesão clínica não afetou as vias visuais (McDONALD *et al.*, 2001). Estes critérios, amplamente adotados, mostraram não perder sensibilidade e manter especificidade, mesmo após sua revisão por POLMAN *et al.*, em 2005, que buscou torná-lo mais ágil e adequado à realidade da prática clínica.

As possibilidades de apresentação clínica e os requisitos para o diagnóstico de EM são detalhados no QUADRO 4. Os critérios para disseminação espacial e temporal da EM são mostrados nos QUADROS 5 e 6, respectivamente.

QUADRO 4 – Critérios diagnósticos para esclerose múltipla do Painel Internacional, modificados por POLMAN *et al.*, em 2005.

Surtos	Lesões objetivas	Requisitos adicionais para o diagnóstico
2 ou mais	2 ou mais	Nenhum, desde que não haja nenhuma explicação melhor para o quadro clínico
2 ou mais	1	Disseminação espacial pela IRM ^a ; <i>ou, então,</i> Duas ou mais lesões consistentes com EM à IRM <i>junto a</i> LCR positivo; <i>ou, então,</i> Segundo surto clínico
1	2 ou mais	Disseminação temporal pela IRM ^b ou um Segundo surto clínico
1	1 (Síndrome clínica isolada)	1 - Disseminação espacial pela IRM ^a , <i>ou então</i> duas ou mais lesões à IRM e LCR positivo <i>junto a</i> 2 - Disseminação temporal pela IRM ^b , <i>ou um</i> segundo surto clínico
Progressão insidiosa sugestiva de EM (forma primariamente progressiva)		Progressão contínua por um ano (determinada retro ou prospectivamente), <i>junto a</i> : Dois dos seguintes itens: 1) IRM encefálica positiva (demonstrada por nove ou mais lesões cerebrais em T2 ou quatro ou mais lesões em T2 associadas a PEV positivo); 2) IRM medula positiva (duas lesões focais em T2); 3) LCR positivo

^a Disseminação espacial pela IRM, conforme delineado no QUADRO 5.

^b Disseminação temporal pela IRM, conforme delineado no QUADRO 6.

QUADRO 5 – Critérios de IRM para disseminação espacial da esclerose múltipla, segundo POLMAN *et al.*, 2005.

Detecção de 3 dos 4 critérios seguintes:

1. Pelo menos, uma lesão com realce ao Gd ou nove lesões hiperintensas em T2W (na ausência de lesão Gd positiva);
2. Pelo menos, uma lesão infratentorial;
3. Pelo menos, uma lesão justacortical;
4. Pelo menos, três lesões periventriculares.

Observações:

- Uma lesão medular pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial.
- Uma lesão medular com realce pelo Gd é considerada equivalente a uma lesão cerebral com realce pelo Gd.
- Lesões na medula podem contribuir conjuntamente com lesões cerebrais para atingir o número requerido de lesões em T2W.

QUADRO 6 – Critérios de IRM para disseminação temporal da esclerose múltipla, segundo POLMAN *et al.*, 2005.

1. Detecção de lesão com realce ao gadolínio (pelo menos três meses, após o início do primeiro evento clínico), localizada fora do local correspondente ao evento clínico inicial.
2. Detecção de uma nova lesão em T2W (em qualquer momento), comparada com uma IRM basal, desde que a mesma tenha sido realizada, pelo menos, 30 dias após o início do primeiro evento clínico.

SWANTON *et al.*, em 2006a, compararam a performance dos critérios de McDONALD *et al.*, de 2001, com os critérios revisados por POLMAN *et al.*, em 2005, com relação à disseminação no espaço e no tempo pela análise da conversão da CIS em EM. Os critérios foram aplicados em 90 pacientes com CIS no *baseline* e após três meses utilizando parâmetros de IRM. Ambos os critérios apresentaram alta especificidade (> 90%) para o desenvolvimento de EMCD, mas os critérios revisados foram mais sensíveis (77% vs 46%) e apresentaram maior acurácia (86% vs 73%).

SWANTON *et al.*, em 2007, em estudo retrospectivo envolvendo dados de pacientes procedentes de quatro centros de pesquisa em EM na Europa, elaboraram uma análise crítica comparativa dos últimos critérios diagnósticos, propondo novos critérios para disseminação espacial e temporal da EM. Os autores demonstraram que os critérios apresentaram tanto especificidade quanto valor preditivo positivo elevados para EMCD (87% a 91%). A sensibilidade variou progressivamente, sendo de 47% com o critério original (McDONALD *et al.*, 2001), 60% com a revisão de 2005 (POLMAN *et al.*, 2005) e 72% com o novo critério proposto por SWANTON *et al.*, 2007 (QUADRO 7).

QUADRO 7 – Proposta de novos critérios diagnósticos baseados na IRM para disseminação espacial e temporal da EM, segundo SWANTON *et al.*, 2007.

	Disseminação espacial	Disseminação temporal
SWANTON <i>et al.</i> , 2007	≥ 1 lesão em T2W em, pelo menos, duas localizações típicas: periventricular, justacortical, fossa posterior e medula. Nas síndromes de tronco cerebral e medula, toda lesão em topografia potencialmente sintomática deve ser excluída da contagem.	Uma nova lesão em T2W comparada a IRM de seguimento, independente do tempo da IRM basal.

3.2.5. Diagnóstico diferencial da esclerose múltipla

O diagnóstico diferencial da EM é bastante amplo. Podem ser doenças cerebrovasculares representadas por áreas multifocais de isquemia cerebral ou infarto em adultos jovens que apresentaram, por exemplo, a síndrome dos anticorpos antifosfolípidos, lúpus eritematoso sistêmico, CADASIL (do inglês, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), doença de Takayasu, sífilis meningovascular, ou mesmo dissecação carotídea. Várias infecções,

como HIV, HTLV-1 e doença de Lyme, podem apresentar semelhanças estritas com a EM. Ataxia cerebelar decorrente de um distúrbio paraneoplásico em jovens pode representar um problema, especialmente devido ao aumento de IgG no LCR. Doenças desmielinizantes monofásicas, como a ADEM, NMO e alguns casos de mielite transversa aguda, apresentam dificuldades especiais no diagnóstico; em algumas situações, um diagnóstico não poderá ser realizado nestas circunstâncias até que novos sintomas ou sinais ou anormalidades na IRM apareçam, após o início do quadro. Distúrbios genéticos da mielina, como as leucodistrofias, devem ser considerados, em alguns casos, particularmente entre crianças e adolescentes (McDONALD *et al.*, 2001).

3.2.6. Prognóstico da esclerose múltipla

a. Instrumento para avaliação neurológica na esclerose múltipla

O prognóstico da esclerose múltipla continua sendo um dos maiores desafios para pacientes e médicos. A evolução da EM é bem descrita entre grupos de pacientes, e os resultados são consistentes entre os estudos em todo mundo. O principal instrumento para avaliar evolução clínica do paciente é o EDSS – do inglês, *Extended Disability Status Scale* – ou em português como é comumente chamada Escala Expandida do Estado de Incapacidade. No EDSS, o paciente recebe de acordo com a história e seu exame neurológico padrão, graus apropriados nos sistemas funcionais (KURTZKE, 1983).

b. Fatores prognósticos da esclerose múltipla

b.1. Gênero

O predomínio do gênero feminino é consistente em todos estudos representativos na literatura. A taxa mais usual é de duas mulheres para cada homem com EM.

As proporções variam de 51%, em estudo de LEIBOWITZ *et al.*, em 1964a e 1964b, até 71% (2,5 F:1M) em séries americanas (CLARK *et al.*, 1982; DETELS *et al.*, em 1982; VISSCHER *et al.*, em 1984).

Vários estudos longitudinais, de longo prazo, encontraram uma associação entre o gênero masculino e um tempo mais curto para atingir um grau de incapacidade irreversível (WEINSHENKER *et al.*, 1989a, 1989b, 1991; ERIKSSON *et al.*, 2003; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993; CONFAVREUX *et al.*, 2000, 2003). Uma tendência similar tem sido observada em outros estudos (DETELS *et al.*, 1982; KANTARCI *et al.*, 1998; MILLER *et al.*, 1992; MÜLLER, 1949), enquanto outros não encontraram efeito do gênero (AMATO & PONZIANI, 2000; MYHR *et al.*, 2001; PHADKE, 1987; POSER, 1978; RIISE *et al.*, 1992). Somente no estudo de Israel, o gênero feminino estava associado com pior desfecho clínico (LEIBOWITZ & ALTER, 1970, 1973; LEIBOWITZ *et al.*, em 1964a e 1964b).

b.2. Grupo étnico

Nos estudos realizados em Israel, que envolveram 282 pacientes com esclerose múltipla, os sintomas, o curso clínico e o prognóstico foram muito similares aos indivíduos afetados da Europa Ocidental e Israel, apesar do fato de que israelitas são originários de três grupos étnicos igualmente distribuídos – o europeu, o afro-asiático e o israelita nativo (LEIBOWITZ & ALTER, 1970, 1973; LEIBOWITZ *et al.*, em 1964a e 1964b).

Em um grande estudo que envolveu 2.934 pacientes australianos com EM, HAMMOND *et al.*, em 2000, demonstraram que o curso, o prognóstico e os fatores clínicos preditivos da doença foram muito similares àqueles observados em populações, que vivem no hemisfério norte.

b.3. Idade de início da esclerose múltipla

Estudos de história natural em pacientes, com início da doença na vida adulta, demonstram que o tempo médio para alcançar o EDSS 4 irreversível (capacidade de deambulação limitada, mas sem auxílio ou necessidade de descanso), EDSS 6 (auxílio intermitente ou unilateral constante para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso) e EDSS 7 (uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda) é de aproximadamente 8, 20 e 30 anos, respectivamente (VUKUSIC & CONFAVREUX, 2007). Estudo recente da história natural da EM de início na infância mostrou que estes pacientes demoram mais tempo para atingir um grau de incapacidade irreversível que os adultos (20, 28,9 e 37 anos para alcançar os EDSS 4, 6 e 7, respectivamente). No entanto, chegam a determinados graus de incapacidade mais jovens (RENOUX *et al.*, 2007).

A grande maioria dos estudos revela, de forma consistente, que a idade de início da esclerose múltipla é preditiva para incapacidade, ou seja, idade de início mais tardia se traduz em tempo mais curto para atingir determinado grau de incapacidade física. Este achado foi observado em estudos longitudinais de longo prazo (BROMAN *et al.*, 1981; CONFAVREUX *et al.*; 2000, 2003; ERIKSSON *et al.*, 2003; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993; WEINSHENKER *et al.*, 1989a, 1989b) e outros estudos (KANTARCI *et al.*, 1998; LEIBOWITZ *et al.*, em 1964a e 1964b; MÜLLER 1949; 1951; MYHR *et al.*; 2001; PHADKE, 1987; RIISE *et al.*, 1992; VISSCHER *et al.*, 1984).

Somente os estudos alemão (POSER, 1978) e italiano (AMATO & PONZIANI, 2000) concluíram que a idade de início não influencia o prognóstico. KURTZKE *et al.*, 1968, 1970, 1973, 1977, mostraram um resultado similar, mas, somente militares foram selecionados para o estudo.

b.4. Curso clínico inicial da esclerose múltipla

De um lado, está bem estabelecido que a evolução para uma incapacidade irreversível, independente do escore do EDSS, é mais longa em pacientes com um início recorrente-remitente, comparado com pacientes com início progressivo. A transição da fase recorrente-remitente para a secundariamente progressiva é também associada com uma pior evolução. Do outro lado, fatores relacionados com o surto, como um início monossintomático com uma neurite óptica, uma recuperação completa, um intervalo de tempo longo entre o primeiro e o segundo surto e um baixo número de surtos nos primeiros anos, têm sido consistentemente associados com um melhor prognóstico (VUKUSIC & CONFAVREUX, 2007; KANTARCI & WEINSHENKER, 2005).

O curso inicial da esclerose múltipla é um forte preditor clínico de incapacidade, ou seja, um curso progressivo desde o início está associado com um tempo mais curto para atingir os diferentes níveis de incapacidade, quando comparado com pacientes com início recorrente-remitente. Esta conclusão é consistente nas séries transversais (AMATO & PONZIANI, 2000; KANTARCI *et al.*, 1998; LEIBOWITZ *et al.*, em 1964a e 1964b; MÜLLER 1949; 1951; MYHR *et al.*; 2001; PHADKE, 1987; POSER, 1978; RIISE *et al.*, 1992) e séries longitudinais (BROMAN *et al.*, 1981; CONFAVREUX *et al.*; 2000, 2003; ERIKSSON *et al.*, 2003; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993; WEINSHENKER *et al.*, 1989a, 1989b, 1991).

CONFAVREUX *et al.*, em 2000 e 2003, utilizando o método Kaplan-Meier de análise de sobrevivência em 1.844 pacientes com EM em Lyon, França, concluíram que a diferença na mediana do intervalo de tempo do início da doença até atingir o DSS 4, 6 e 7, entre casos com um curso inicial RR e progressivo, foi de 11, 16 e 20 anos, respectivamente. MYHR *et al.*, em 2001, também demonstraram que pacientes com início RR possuem um desfecho mais favorável que aqueles com EMPP ($p < 0,001$).

b.5. Sintomas iniciais da esclerose múltipla

De modo geral, os estudos internacionais demonstram que neurite óptica, como sintoma inicial da esclerose múltipla parece estar associada com melhor prognóstico, enquanto o início com uma síndrome medular ou achados motores e cerebelares correlacionam-se com um tempo menor para atingir diferentes graus de incapacidade física irreversível.

1. Neurite óptica associada com prognóstico favorável

CLARK *et al.*, em 1982, mostraram que, após um período médio de 15 anos desde o início da EM, 299 (36%) de 834 pacientes com EM continuavam andando sem apoio (curso benigno). O diagnóstico de EM foi baseado em um esquema de classificação diagnóstica adaptado dos critérios de SCHUMACHER *et al.*, de 1965 e de McALPINE *et al.*, de 1972. Do grupo total, 27,4% dos pacientes relataram sintomas visuais no início da doença. Por outro lado, somente 17,9% do grupo de pacientes que evoluíram com curso mais grave da doença (curso maligno) tiveram queixas visuais no início da EM ($p = 0,01$). No grupo de pacientes com curso maligno, 123 (33%) dos participantes evoluíram para óbito.

CONFAVREUX *et al.*, em 2003, analisando longitudinalmente 1.844 pacientes com EM, de acordo com POSER *et al.*, de 1983 (categorias definida, provável e possível) com duração média (\pm DP) de 11 ± 10 anos, mostraram que as medianas dos intervalos de tempo do início da EM, para atribuição de um escore de 4, 6 e 7 do EDSS, foram significativamente influenciadas pelos sintomas iniciais. A mediana dos intervalos foi significativamente mais longa para casos com neurite óptica isolada, no início da doença, que para casos com uma disfunção isolada de tratos longos. A mesma comparação para casos com disfunção de tronco isolada mostrou resultados intermediários.

WEINSHENKER *et al.*, em 1991, avaliando longitudinalmente 1.099 pacientes com EM. com uma média (\pm EP) de duração de doença de $11,9 \pm 0,3$ anos. concluíram que o envolvimento do nervo óptico, usualmente na forma de neurite óptica retrobulbar, foi o único fator detectável no início da doença relacionado com um desfecho favorável (tempo para atingir o escore 6 do DSS; $p < 0,03$).

RUNMARKER & ANDERSEN, em 1993, acompanharam 308 pacientes com EM, por cerca de 25 anos. A coorte consistiu de 255 pacientes com EM definida ou provável, de acordo com POSER *et al.*, de 1983; 46 pacientes, com EM possível e sete com “EM progressiva possível”. Em pacientes com início agudo, idade de início mais precoce, sintomas decorrentes de fibras nervosas aferentes e sintomas iniciais relacionados a uma região única do SNC (início monorregional) foram associados com prognóstico de longo prazo significativamente, mais favorável.

2. Neurite óptica não associada ao prognóstico

KURTZKE *et al.*, em 1977, seguiram 476 pacientes com EM definida (de acordo com SCHUMACHER *et al.*, de 1965) e 51 pacientes com EM provável (de acordo com ALLISON & MILLAR, de 1954) durante o período da segunda guerra mundial. Todos pacientes eram do gênero masculino (advindos do exército americano). Após 10 e 15 anos do diagnóstico, 20% dos pacientes apresentavam curso benigno (DSS entre 0 e 2), e cerca de 50% apresentavam curso grave (DSS 6, incluindo óbitos). Sintomas no início da doença não apresentaram valor prognóstico. O estado neurológico verificado, após cinco anos do diagnóstico, foi altamente preditivo do curso tardio da esclerose múltipla.

POSER *et al.*, em 1982, seguiram 221 pacientes com suspeita de EM, por pelo menos, 16 anos. Do grupo total, 170 pacientes foram categorizados como EMCD ou

provável, e 51 como EM possível (de acordo com POSER, 1978). Cerca de 36% do grupo total apresentou curso benigno comparado com um grupo controle hospitalar (16%; $p < 0,001$). Com relação aos achados iniciais, 53% dos pacientes apresentaram acometimento do nervo óptico (incluindo palidez de disco óptico). Não houve correlação entre neurite óptica, como sintoma inicial e prognóstico de longo prazo, nos pacientes com EM.

KANTARCI *et al.*, em 1998, avaliaram os fatores prognósticos em uma amostra de 1.259 pacientes turcos com EM, de acordo com POSER *et al.*, de 1983 (clínica ou laboratorialmente definida). Os fatores prognósticos desfavoráveis mais significantes foram o curso progressivo e os sintomas esfinterianos no início da doença. Pacientes que apresentaram neurite óptica como sintoma inicial, tinham idade de início mais precoce da doença, demonstrada por uma significativa correlação negativa ($p < 0,001$). Neurite óptica, no início da doença, correlacionou-se negativamente (ou seja, favoravelmente) com o desfecho final (tempo para atingir os EDSS 3, 6, 8 e 10), mas este achado não foi estatisticamente significativo.

MYHR *et al.*, em 2001, avaliaram incapacidade e prognóstico em 220 pacientes noruegueses com EM (de acordo com POSER *et al.*, de 1983), sendo que 207 (94,1%) apresentavam EMCD. A média (\pm EP) de duração de doença foi $14,4 \pm 0,2$ anos. Curso RR e um intervalo mais longo, entre o primeiro e segundo surtos ($>$ três anos) estavam associados com prognóstico favorável. Houve, também, uma tendência para desfecho favorável nos pacientes com neurite óptica, sintomas sensitivos e idade de início mais precoce (≤ 30 anos), mas estes fatores foram associados com o curso RR. Sintomas motores e idade de início tardia indicaram desfecho desfavorável, porém estes fatores estavam associados com curso primariamente progressivo.

3. Neurite óptica associada com prognóstico desfavorável

AMATO & PONZIANI, em 2000, acompanharam prospectivamente 224 pacientes com EM, por uma média de 9,78 anos. Os autores consideraram o tempo para atingir os escores 4 e 6 do EDSS como *endpoints*. No grupo de pacientes com curso RR, o início da fase secundariamente progressiva foi considerado como *endpoint*. O curso inicialmente progressivo e escores mais altos do EDSS foram os melhores preditores de prognóstico desfavorável. Do mesmo modo, alguns sistemas funcionais envolvidos no início da doença (visual, cerebelar, piramidal e esfíncteriano) foram fatores preditivos de prognóstico desfavorável.

3.2.7. Tratamento da esclerose múltipla

O envolvimento de vários mecanismos imunes na EM sugere um papel para a imunoterapia. Muitos regimes têm sido testados. Os objetivos das imunoterapias variam, de acordo com o estágio da EM, e incluem (1) melhorar a recuperação dos surtos, (2) diminuir o número ou a gravidade dos surtos, (3) prevenir o desenvolvimento da fase progressiva em pacientes com EMRR e (4) diminuir progressão nos pacientes com doença progressiva. Apesar do grande número de ensaios controlados, a eficácia das imunoterapias permanece desconhecida devido à presença de vários ensaios não controlados e ao uso empírico indiscriminado (MOREIRA *et al.*, 2002a).

a. Tratamento dos surtos

Corticosteroides são amplamente utilizados no tratamento do surto da esclerose múltipla. Estima-se que cerca de 8.000 a 10.000 surtos/ano de esclerose múltipla são tratados com corticosteroides no Reino Unido. Contudo, existe uma grande variabilidade no modo de prescrição destas drogas (TREMLETT *et al.*, 1998). Apesar de os

glicocorticoides permanecerem como o principal tratamento para os surtos na EM, a resposta clínica ao tratamento com esteroides pode ser insuficiente em alguns pacientes. Algumas séries de casos têm demonstrado que pacientes com EM, que apresentam surtos resistentes aos esteroides, podem obter benefício com sessões subsequentes de plasmaférese (WEINSHENKER *et al.*, 1999).

b. Imunossupressores na esclerose múltipla

No final dos anos 70, especialmente, no início da década de 80, houve um grande entusiasmo pelo uso de imunossupressores no tratamento da EM. A ciclofosfamida, na forma de pulsoterapia mensal, pode ser útil nas formas mais graves de EM em pacientes jovens. A azatioprina pode reduzir o número de surtos, mas o efeito sobre a progressão da incapacidade ainda não foi demonstrado. O metotrexate pode modificar favoravelmente o curso da EMSP.

O mitoxantrone é o único tratamento aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da EMRR. Atualmente, este tratamento é indicado para as formas graves de EM recorrente ativa. O tempo de utilização é limitado, devido a incidência de efeitos adversos relacionados à função cardíaca e alterações hematológicas (GOODIN *et al.*, 2002).

c. Imunointervenção na esclerose múltipla

Alguns estudos sugerem que a imunoglobulina intravenosa possa ter um efeito benéfico na redução do número de surtos em pacientes com EMRR (ACHIRON *et al.*, 1998; FAZEKAS *et al.*, 1997). Segundo GRAY *et al.*, em 2003, em uma meta-análise do *Cochrane review*, existe uma variação consideravelmente grande entre os diferentes protocolos e respostas ao tratamento com imunoglobulina. Com isso, a eficácia real da imunoglobulina permanece controversa.

Na década de 90, é publicado o primeiro trabalho randomizado e duplo-cego utilizando como terapia imunomoduladora, o interferon beta-1b. A droga foi aprovada pelo FDA, por reduzir a gravidade e frequência dos surtos (THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1993). Logo após, um interferon beta-1a foi também aprovado, por diminuir o desenvolvimento da incapacidade e reduzir a frequência dos surtos (JACOBS *et al.*, 1996). Mais recentemente, foram publicados dois importantes ensaios. Um, introduzindo nova terapia (agora não interferon), o acetato de glatirâmer, (JOHNSON *et al.*, 1998), e outro, utilizando interferon beta 1a SC, em doses mais elevadas (PRISMS, 1998).

Os efeitos do interferon-beta devem-se (1) a diminuição da produção de interferon gama, ao aumento da produção da interleucina 10, e a diminuição da relação Th1/Th2; (2) diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica, por ação sobre as moléculas de adesão e metaloproteases e (3) ao efeito sobre as células gliais. Por outro lado, a ação terapêutica do acetato de glatirâmer é, principalmente, devida a expansão de células Th2-específicas com propriedades imunorreguladoras (THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1993; JACOBS *et al.*, 1996; JOHNSON *et al.*, 1998; PRISMS, 1998). Estes agentes têm diferentes origens, características biológicas, vias e frequências de administração, e efeitos adversos (QUADRO 8).

O natalizumabe foi aprovado pelo FDA como monoterapia para o tratamento de pacientes, com formas recorrentes ativas de esclerose múltipla e que apresentaram falência de tratamento com imunomoduladores. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a integrina $\alpha 4$ da superfície de leucócitos. Estudos recentes demonstram que o natalizumabe possui uma alta eficácia associada com um perfil de segurança incerto, especialmente com a administração a longo prazo (POLMAN *et al.*, 2006; RUDICK *et al.*, 2006; YOUSRY *et al.*, 2006).

QUADRO 8 – Características dos imunomoduladores na esclerose múltipla.

	IFN beta 1b	IFN beta 1a	IFN beta 1a	Acetato de Glatirâmer
Origem	<i>Escherichia coli</i> (tecnologia recombinante)	Ovário de hamster (tecnologia recombinante)	Ovário de hamster (tecnologia recombinante)	Polipeptídeo sintético
Dose	250 µg (8 MUI)	30 µg (6 MUI)	22 µg (6 MUI) 44 µg (12 MUI)	20 mg
Via de administração	Subcutânea	Intramuscular	Subcutânea	Subcutânea
Frequência de administração	Dias alternados	01 vez por semana	03 vezes por semana	Diária
Indicação	EM recorrente CIS alto risco	EMRR CIS alto risco	EM recorrente CIS alto risco	EMRR
Contra-indicações	- Gravidez - Depressão grave - Insuficiência hepática - Hipersensibilidade à droga ou à albumina humana	Idem	Idem	- Hipersensibilidade à droga - Gravidez
Efeitos adversos	- Reações locais - Síndrome gripal - Aumento da espasticidade - Linfopenia - Depressão	Idem	Idem	- Reações locais - Reação imediata pós-injeção – rara (constricção laríngea, dor precordial)

MUI: milhões de unidades internacionais; EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; CIS: síndrome clínica isolada.

As drogas e intervenções, atualmente disponíveis no tratamento da EM, são:

- ACTH e glicocorticoides
- Drogas imunomoduladoras:
 - Acetato de glatirâmer SC (Copaxone®)
 - IFN beta 1a IM (Avonex®)

- IFN beta 1a SC (Rebif®)
- IFN beta 1b SC (Betaferon®)
- Drogas imunossupressoras:
 - Azatioprina
 - Ciclofosfamida
 - Metotrexate
 - Mitoxantrone
- Imunoglobulina humana intravenosa
- Plasmaférese
- Anticorpos monoclonais (Tysabri®)
- Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (experimental)

3.3. Risco de conversão da neurite óptica para esclerose múltipla

A frequência com que EM desenvolve-se, após um ataque de NO aguda, varia em diferentes séries. A variabilidade dos resultados pode estar relacionada com os diferentes métodos de seleção dos pacientes, diferentes critérios diagnósticos, fatores geográficos, duração do seguimento e desenho do estudo.

FRITH *et al.*, em 2000, em estudo na Austrália, relataram que 52% dos pacientes desenvolveram EMCD ou provável, em 15 anos. RODRIGUEZ *et al.*, em 1995, nos Estados Unidos, relataram 49% dos pacientes em 20 anos. FRANCIS *et al.*, em 1987, no Reino Unido, encontraram 57% dos pacientes em 11,6 anos. SANDBERG-WOLLHEIM *et al.*, em 1990, na Suécia, relataram que 45% dos pacientes com NO desenvolveram EM, em 15 anos de seguimento.

Com relação ao risco de conversão para EM, a NOD tem sido considerada uma forma mais benigna de CIS. Numa análise geral, TINTORÉ *et al.*, em 2005, encontraram

menor risco de conversão de NO para EM, quando comparada a outras formas de CIS, tais como formas medulares, de tronco, polirregionais ou hemisféricas. No entanto, quando excluídos casos de CIS, com IRM normal, e comparando apenas os pacientes com IRM anormal, o risco de conversão para EM foi igual em todas as apresentações de CIS. BREX *et al.*, em 2002, não encontraram diferenças no risco de desenvolvimento de EM entre pacientes com NOD, síndrome de tronco ou medula espinhal.

BECK, em 1988, iniciou estudo denominado ONTT com a finalidade de avaliar a eficácia de glicocorticoides no tratamento de 457 pacientes, com NOD aguda. O grupo tratado com MPIV obteve mais rápida melhora da função visual, porém, em seis meses, os dois grupos tratados não foram estatisticamente diferentes em relação a recuperação visual. Observou-se que o tratamento com MPIV diminuiu o risco de desenvolvimento da EM, nos dois anos, após a NOD. Em 1997, os resultados do seguimento de cinco anos foram publicados. Na coorte de 89 pacientes, que inicialmente tiveram NO isolada, e três ou mais lesões em seus exames de IRM, a probabilidade cumulativa de desenvolvimento de EMCD, após cinco anos, foi 51%, comparado com apenas 16%, nos pacientes com IRM basal normal (BECK, 1992a; BECK *et al.*, 1992b; BECK & CLEARLY, 1993a; BECK *et al.*, 1993b; BECK, 1995; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1997).

Em 2008, o grupo de estudo do ONTT descreveu os resultados da última avaliação clínica, incluindo o risco de desenvolvimento de EM e os fatores preditivos de alto e baixo risco de 358 pacientes inicialmente selecionados com neurite óptica unilateral aguda, entre primeiro de julho de 1988 e 30 de junho de 1991, sendo acompanhados prospectivamente por 15 anos (último exame em 2006). Todos pacientes foram submetidos a exames neurológicos e oftalmológicos em 13 centros clínicos. Para análise do desenvolvimento de EM, os dados foram considerados completos em 300 pacientes (77%). Entre os 89 pacientes restantes, a média do tempo de seguimento foi 5,2 anos. Doze

pacientes morreram de causas não relacionadas à EM. Quatro pacientes receberam drogas imunomoduladoras, apesar de não preencherem critérios de diagnóstico do estudo para EM. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de EM em 15 anos, após o início da neurite óptica, foi 50% (IC 95% 44-56) sendo fortemente relacionada à presença de lesões na IRM basal. Do total, 25% dos pacientes que não apresentaram lesões na IRM basal desenvolveram EM durante o seguimento comparado com 72% dos pacientes com uma ou mais lesões. Após 10 anos, o risco de desenvolvimento de EM foi muito baixo para pacientes sem lesões na IRM basal, mas permaneceu substancial para os pacientes com IRM anormal. Entre os pacientes com lesões na IRM, alguns fatores basais foram associados com um risco substancialmente menor de desenvolvimento para EM. Estes fatores foram: sexo masculino, edema do disco óptico e achados atípicos na neurite óptica, como hemorragias peripapilares ou disciais, exsudato macular retiniano, ausência de dor ou déficit visual grave (não percepção luminosa). Os autores concluíram que a presença de anormalidades na IRM na avaliação inicial da neurite óptica é um forte preditor de risco para EM, em 15 anos (THE OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 2008).

LANA-PEIXOTO & LANA-PEIXOTO, em 1991, realizaram o único estudo que analisou a taxa de conversão da NO para EM, em pacientes brasileiros. Os autores selecionaram 88 pacientes (52 homens e 36 mulheres), com NO idiopática isolada, com seguimento médio de 4,6 anos (um mês a nove anos). Em 19 pacientes, a NO foi bilateral, ou seja, ocorreu simultaneamente ou com intervalo de até quatro semanas nos dois olhos; enquanto que em outros 19 pacientes ela foi sequencial, afetando o olho contralateral, após intervalo maior que um mês. Recorrências afetando o mesmo olho foram observadas em sete pacientes. Nove pacientes (10,8%) com NO desenvolveram sinais de EM, entre um mês e cinco anos, após o primeiro episódio de NO (mediana de um ano). Estes pacientes representavam 13,9% das mulheres e 7,7% dos homens com NO.

Dois terços dos pacientes que desenvolveram EM, apresentavam envolvimento predominantemente medular.

Em 1997, JACOBS *et al.*, relataram os resultados finais de um estudo prospectivo de neurite óptica. Este estudo envolveu 74 pacientes com NO isolada, acompanhados por um período médio de 5,6 anos (variando de quatro meses a 19,5 anos). Exames de IRM foram obtidos em um período médio de 16,4 meses, após o início do quadro, e os achados foram anormais (uma ou mais lesões na substância branca consistentes com EM) em 42 pacientes (57%). Destes, 16 pacientes (38%) desenvolveram EMCD comparado a apenas cinco pacientes (16%) que não apresentavam os mesmos achados na IRM.

GHEZZI *et al.*, em 1999, relataram os achados de 102 pacientes com NO isolada, seguidos por um período médio de 2,3 anos, utilizando métodos de análise de sobrevivência. Após 10 anos, a probabilidade cumulativa de desenvolvimento de EMCD, em pacientes com IRM anormal (uma ou mais lesões na substância branca consistentes com EM), foi aproximadamente 55%, comparado com 0% em pacientes sem as mesmas lesões.

NILSSON *et al.*, em 2005, selecionaram 86 pacientes com NO unilateral monossintomática, entre 1969 e 1981, e acompanharam estes pacientes até que o diagnóstico de EM fosse realizado. Dos 86 pacientes, 33 desenvolveram EM, três morreram e 50 continuaram com a NO isolada. Líquido cefalorraquidiano e IRM foram realizados em 43 pacientes durante o seguimento. Neste grupo, o risco estimado para conversão para EM, em 15 anos, foi 40% (IC 95% – 31-52). Em 60% dos pacientes, a EM ocorreu em até três anos. Dos fatores apresentados no início do quadro clínico, os pacientes que tinham sinais inflamatórios no LCR (pleiocitose ou presença de BO, ou ambos) tiveram um risco de EM de 49% (38%-65%) comparado a pacientes que não apresentaram os mesmos

achados no LCR (23%; $p = 0,02$). Do mesmo modo, a recorrência da NO foi associada com um alto risco de desenvolvimento de EM ($p < 0,001$). Pacientes mais jovens e com início do quadro no inverno tiveram risco maior de EM. Em 30 pacientes com NO isolada, 20 pacientes apresentaram lesões sugestivas de doença desmielinizante na IRM realizada 19-31 anos após o início do quadro, mesmo na ausência de sinal clínico de EM.

HERNÁNDEZ *et al.*, em 2005, analisaram retrospectivamente 209 pacientes com NOD primária atendidos no Hospital Vargas de Caracas, Venezuela, entre 1980 e 2001. A média de idade de início dos sintomas foi de 35,9 anos. Houve predomínio do gênero feminino (75,5%; relação F:M de 3:1). Dos 209 pacientes, 119 (56,9%) apresentavam comprometimento unilateral. Sintomas neurológicos sugestivos de esclerose múltipla estavam presentes em 90 pacientes (43%). Distúrbios sensitivos como disestesia, parestesia, hiperestesia ou anestesia em diferentes regiões foram os sintomas mais comuns (58 pacientes). História de diplopia sugestiva de oftalmoplegia internuclear estava presente em 27 pacientes. Distúrbios esfínterianos foram verificados em 13 pacientes. Seis pacientes desenvolveram neuromielite óptica.

4. PACIENTES E MÉTODO

4.1. Pacientes

4.1.1. População total

O Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla, ou BCTRIMS, foi fundado em 1999 com objetivo de estabelecer diretrizes para registro e tratamento de pacientes com EM no Brasil através da construção de um banco de dados confiável para condução de estudos multicêntricos.

O banco de dados inclui identificação, dados demográficos, história médica e informações relacionadas com o curso da doença (surto, início do curso progressivo, grau de incapacidade física, forma clínica e tratamento) de 1.030 pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida (ANEXO A). Os dados foram coletados de modo retrospectivo (LANA-PEIXOTO *et al.*, 2002b).

Dos 1.030 pacientes, 710 são derivados de hospitais do Estado de São Paulo (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Hospital Santa Catarina, UNESP de Botucatu e PUC de Sorocaba), e 320 do Centro de Investigação em Esclerose Múltipla do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos sítios representam serviços universitários que fornecem atendimento especializado aos pacientes com esclerose múltipla como centros terciários de atendimento em suas respectivas áreas.

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- a. Pacientes que apresentaram sintomas característicos de uma síndrome clínica isolada, de início monorregional caracterizada por neurite óptica.
- b. Pacientes com diagnóstico de EM remitente-recorrente, EM secundariamente progressiva, EM progressiva recorrente e primariamente progressiva.
- c. Pacientes nos quais foram excluídos outros diagnósticos alternativos, através de exames laboratoriais.
- d. Pacientes que não apresentavam doenças graves concomitantes (respiratória, renal, hepática, insuficiência cardíaca, distúrbios psiquiátricos e neoplasias).

De 1.030 pacientes, após considerados os critérios de inclusão, 174 pacientes foram selecionados para o estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - Parecer nº ETIC 162/05.

4.1.2. Definição dos pacientes

A amostra foi composta por pacientes com EMCD, que apresentaram um episódio de neurite óptica desmielinizante isolada, como manifestação inicial da doença. O diagnóstico da neurite óptica desmielinizante isolada foi de exclusão, sendo afastadas as doenças vasculares, tóxicas, infiltrativas e compressivas do nervo óptico. Um ataque típico de neurite óptica foi caracterizado por dor ocular, embaçamento visual, evolução com melhora clínica visual, ausência de exsudatos na retina e estrela macular e ausência de hemorragia no disco óptico.

Variáveis clínicas presentes no início clínico da doença foram acessadas, de modo sistemático, em cada paciente. Gênero, história familiar, cor da pele e idade de início dos sintomas foram incluídos. O curso inicial da doença foi classificado como recorrente-remitente ou progressivo. O tempo decorrido da fase RR para a fase secundariamente

progressiva e a forma clínica, na última visita, foram determinados. O número de surtos, nos primeiros cinco anos e o intervalo entre o primeiro e segundo surtos, também foram calculados. Mortalidade resultante diretamente da esclerose múltipla foi analisada na amostra.

A influência de variáveis demográficas (gênero, grupo étnico, idade de início da doença) e clínicas (curso inicial da doença, intervalo entre o primeiro e o segundo surtos e número de surtos, durante os primeiros cinco anos de doença) sobre o tempo da apresentação clínica ao início da incapacidade física foi analisada.

4.1.3. Avaliação da incapacidade funcional

KURTZKE, em 1955, desenvolveu a primeira escala para definir incapacidade física em EM, a *Disability Status Scale* (DSS). Esta escala foi mundialmente aceita e serviu de base para o primeiro trabalho duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e multicêntrico utilizando a isoniazida no tratamento da EM (VETERANS ADMINISTRATION MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP, 1957). Em 1983, KURTZE publicou uma versão ampliada da DSS, denominando-a Escala Expandida do Estado de Incapacidade, ou do inglês, *Extended Disability Status Scale* - EDSS (ANEXO B). A escala EDSS é o instrumento mais utilizado em ensaios clínicos, estudos de história natural e na prática clínica como medida de incapacidade neurológica na esclerose múltipla, sendo útil para estabelecer metas de reabilitação e selecionar pacientes para estudos clínicos.

Os escores da EDSS têm sido amplamente utilizados para determinar a extensão da incapacidade neurológica (CONFAVREUX *et al.*, 2003). No EDSS, o paciente recebe de acordo com a história e seu exame neurológico, graus apropriados nos sistemas funcionais. Os sistemas funcionais são piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, funções vesical, intestinal, visual, cerebral e outras. Um escore final – o escore do EDSS –,

descrevendo a incapacidade do paciente, é então obtido, pela combinação de diferentes graduações dos sistemas funcionais e a habilidade para andar. Este escore varia de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte devida a EM), admitindo variações de 0,5 ponto a partir do EDSS 1,0.

A avaliação dos sistemas funcionais determina, principalmente, a pontuação dos escores de 0 a 4,0. Pontuações acima de 4,5 são muito influenciadas pela capacidade de deambulação do indivíduo, principalmente, a capacidade de caminhar por certas distâncias e a necessidade de aparelhos de auxílio como apoio unilateral, bilateral ou cadeira de rodas. Nos escores mais altos, a incapacidade é determinada, principalmente, pela dificuldade ambulatória. A escala EDSS foi utilizada para medir a incapacidade neurológica em cada visita e o desfecho clínico na última vista.

No presente estudo, os escores chaves como EDSS 4 (deambulação limitada, mas sem apoio ou descanso, por mais de 500 metros – incapacidade moderada); EDSS 6 (deambulação com apoio unilateral constante ou intermitente, por no máximo 100 metros, sem descanso) e EDSS 7 (uso de cadeira de rodas, sendo capaz de entrar e sair da cadeira, sem ajuda) foram utilizados como pontos de corte, pois são facilmente identificáveis pelos pacientes e cuidadores (CONFAVREUX et al, 2003). A influência de variáveis demográficas e clínicas sobre o tempo da apresentação clínica ao escore 6 do EDSS foi analisado.

Incapacidade foi considerada como irreversível quando um paciente manteve um determinado escore por pelo menos seis meses, excluindo qualquer piora transitória da incapacidade relacionada aos surtos (SHARRACK & HUGHES, 1996). Quando um determinado escore de incapacidade era atingido por um dado paciente, todos os escores subsequentemente alcançados por ele, durante o seguimento possuíam valores iguais ou superiores.

Pacientes, que receberam tratamento com drogas imunomoduladoras e/ou imunossupressoras, foram identificados.

4.2. Método

Estudo observacional e retrospectivo com corte transversal foi realizado através de registros de inquérito epidemiológico do BCTRIMS.

O surto (exacerbação, ataque, crise, relapso, agudização) referiu-se a uma observação objetiva de distúrbio neurológico, com duração mínima de 24 horas. A possibilidade de pseudo surto secundário a alterações na temperatura corporal ou infecção foi devidamente excluída. Episódio paroxístico único (por ex., espasmo tônico) não constituiu um surto. Porém, múltiplos episódios ocorridos em 24h foram caracterizados como um surto. Os surtos são considerados como separados, quando há um intervalo mínimo de 30 dias (SCHUMACHER *et al.*, em 1965; POSER *et al.*, em 1983).

No presente estudo, esclerose múltipla clinicamente definida foi diagnosticada na presença de um segundo surto, com nova anormalidade neurológica confirmada através do exame clínico (POSER *et al.*, 1983).

O curso inicial da esclerose múltipla foi classificado como recorrente-remitente ou progressivo, e posteriormente, a doença foi classificada em quatro formas clínicas de acordo com LUBLIN & REINGOLD, em 1996. A EM recorrente-remitente evolui em surtos bem individualizados que deixam ou não sequelas, não havendo progressão dos déficits entre os surtos. A EM, secundariamente progressiva, caracteriza-se por uma fase inicial RR, seguida de progressão dos déficits, com ou sem surtos subjacentes, havendo progressão dos déficits entre os surtos. A EM progressiva-recorrente caracteriza-se, desde o início, por doença progressiva, porém, intercalada por surtos objetivos, com ou sem recuperação total. Os períodos entre os surtos são caracterizados por contínua

progressão. A EM primariamente progressiva caracteriza-se por doença progressiva, desde o início, evoluindo com ocasionais estabilizações e discretos períodos de melhora.

Diagnósticos alternativos foram apropriadamente excluídos por estudos laboratoriais e de IRM, baseados em dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes. Bateria mínima de avaliação laboratorial destes pacientes incluiu marcadores inflamatórios e de colagenoses; vitamina B12 e ácido fólico; sorologia para HIV e HTLV e VDRL. Todos pacientes foram submetidos à punção lombar, com pesquisa de BO, sem correspondência no soro.

4.3. Análise estatística

Para análise estatística dos dados, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 13.0 para Windows, e o Minitab, versão 15.0 para Windows. Estatística descritiva foi utilizada e os valores apresentados como médias (\pm DP). A mediana de tempo, do início dos sintomas até a atribuição do EDSS 4, 6, 7 e 10 irreversível, foi avaliada através de análise de sobrevivência, utilizando o método Kaplan-Meier. A influência de variáveis clínicas e demográficas no desfecho final caracterizado pela atribuição do EDSS 6, foi realizada pelo método Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas de sobrevida foi realizada utilizando o teste *log-rank*. Um *p*-valor menor que 0,05 foi considerado como significativo.

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas e demográficas da amostra

a. Características gerais

As características clínicas e demográficas de 174 pacientes com esclerose múltipla, clinicamente definida, que iniciaram com neurite óptica desmielinizante isolada, estão demonstradas na TAB. 1. A média de duração de doença da amostra foi de $12,3 \pm 9,2$ anos (IC 95% 10,9-13,7), variando de um a 47 anos (mediana de 10,5 anos). Doze pacientes (7%) apresentavam história familiar de esclerose múltipla (três pacientes possuíam irmão com EM; três possuíam primo de primeiro grau; três possuíam tio e/ou sobrinho; dois possuíam um dos pais e um possuía filho com EM).

Dos 174 pacientes, 148 (85%) pacientes eram procedentes da região Sudeste do Brasil (76 pacientes do Estado de São Paulo; 62 pacientes do Estado de Minas Gerais; oito pacientes do Estado do Rio de Janeiro e dois pacientes do Estado do Espírito Santo), nove da região Nordeste, seis da região Sul e quatro da região Norte. Somente um paciente era procedente de outro país. Os dados não estavam disponíveis em quatro pacientes.

Após diagnóstico definido de EMCD, 104 pacientes (60%) receberam tratamento medicamentoso, além de corticosteroides e ACTH, em algum momento durante a evolução da doença. Interferon beta foi a droga mais utilizada (45%) pelos pacientes, seguida pelos imunossupressores (22%) e acetato de glatirâmer (6%).

TABELA 1 – Características clínicas e demográficas gerais da amostra.

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Gênero, n (%)	
Feminino	139 (80)
Masculino	35 (20)
Relação F:M	4:1
Cor da pele, n (%)	
Branca	134 (77)
Parda	26 (15)
Preta	4 (2,3)
Amarela	1 (0,5)
Dados não disponíveis	9 (5,7)
Idade de início da doença (anos)	
Média ± DP	27,8 ± 9,2
IC 95%	26,5 - 29,2
Distribuição, n (%)	
0 - 19 anos	32 (18,4)
20 - 29 anos	72 (41,4)
30 - 39 anos	51 (29,3)
40 - 49 anos	16 (9,2)
≥ 50 anos	3 (1,7)
Curso clínico inicial, n (%)	
Recorrente-remitente	167 (96)
Progressivo	7 (4)
Forma clínica na última visita, n(%)	
EMRR	140 (80,5)
EMSP	27 (15,5)
EMPP	1 (0,6)
EMPR	6 (3,4)

Valores em parênteses estão expressos em porcentagem.

DP: desvio-padrão;

EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente;

EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva;

EMPP: esclerose múltipla primariamente progressiva;

EMPR: esclerose múltipla progressiva recorrente.

b. Intervalo entre o primeiro e o segundo surtos

O primeiro surto corresponde à apresentação clínica da doença, enquanto o segundo surto define o diagnóstico de EMCD (POSER *et al.*, em 1983). A média do intervalo de

tempo entre o primeiro e o segundo surtos de 131 pacientes com EMRR foi de $34,5 \pm 41,2$ meses (IC95% 27,4 - 41,7). Os dados relativos a nove pacientes (6,5%) não estavam disponíveis.

A distribuição dos pacientes de acordo com o tempo decorrido em meses entre o primeiro e segundo surtos da amostra é demonstrada na TAB. 2.

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes, de acordo com o tempo decorrido em meses, entre o primeiro e o segundo surtos.

	≤ 12	[13 – 36]	[37-60]	≥ 60
n (%)	57 (40,7)	33 (23,5)	20 (14,3)	21 (15)

c. Número de surtos nos primeiros cinco anos de doença

Dos 140 pacientes, com EMRR, que iniciaram com um episódio de neurite óptica isolada, a média do número de surtos no primeiro ano, e nos primeiros três e cinco anos do início da doença foi 1,42; 2,02 e 2,79 surtos, respectivamente. Os valores descritivos com as respectivas medianas são mostrados na TAB. 3.

TABELA 3 – Frequência de surtos nos primeiros cinco anos de doença.

	no 1º ano	até três anos	até cinco anos
Média (\pm DP)	1,42 \pm 0,6 (1)	2,02 \pm 1,3 (2)	2,79 \pm 1,8 (2)

Os valores expressos em parênteses correspondem às medianas
DP: desvio-padrão.

d. Incapacidade física na última visita clínica

d.1. Distribuição dos escores do EDSS

A distribuição dos pacientes, de acordo com o escore do EDSS verificado na última visita clínica, está demonstrada na TAB. 4. Na TAB. 5, pacientes com escores do EDSS entre zero e 3,5, deambulavam plenamente; entre 4 e 6,5, apresentavam limitação grave

da deambulação; entre 7 e 7,5, utilizavam cadeira de rodas, e $EDSS \geq 8$ estavam restritos ao leito, na última visita clínica.

TABELA 4 – Distribuição dos pacientes, em cada escore do EDSS.

escores do EDSS	n (%)
zero	02 (1)
1,0	22 (12,5)
1,5	16 (9,5)
2,0	28 (16)
2,5	11 (6,5)
3,0	09 (5)
3,5	05 (3)
4,0	27 (15,5)
4,5	01 (0,5)
5,0	05 (3)
5,5	02 (1)
6,0	16 (9,5)
6,5	06 (3,5)
7,0	12 (7)
7,5	02 (1)
8,0	07 (4)
8,5	01 (0,5)
10,0	02 (1)

n: número de pacientes.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

Valores em parênteses expressos em porcentagem.

TABELA 5 – Proporção de pacientes de acordo com o grau de incapacidade funcional, na última visita.

	n	EDSS 0 – 3,5	EDSS 4 – 6,5	EDSS 7 – 7,5	EDSS ≥ 8
n (%)	174	93 (53,5)	57 (33)	14 (8)	10 (5,5)

Valores em parênteses expressos em porcentagem.

n: número de pacientes.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

d.2. Progressão da forma EMRR para EMSP

Nos 27 pacientes com EMSP, a média de tempo para o início da fase progressiva (transição da forma de EMRR) foi de $11 \pm 6,2$ anos (IC95% 8,5 - 13,5) variando de um a 25 anos (mediana de 12 anos).

d.3. Mortalidade resultante diretamente da EM

Dos 174 pacientes, dois (1%) morreram de causas relacionadas à esclerose múltipla (EDSS 10). A análise de sobrevivência demonstra que 90% dos pacientes não alcançaram o EDSS 10, após 28 anos do início da doença (FIG. 1).

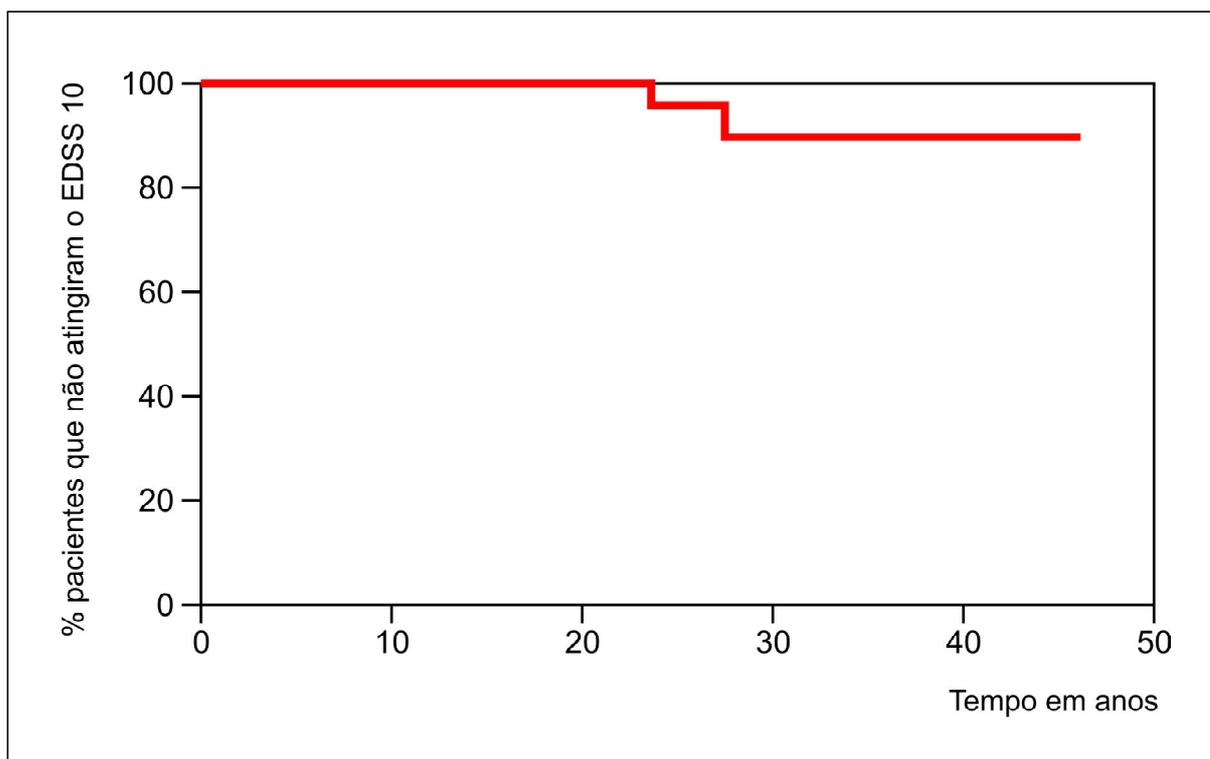


FIGURA 1 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do início da doença até atingir o escore 10 do EDSS.

5.2. Análise longitudinal da incapacidade física

Os resultados são apresentados como curvas de sobrevida, sendo representados

por escores-chaves de incapacidade: EDSS 4 (incapacidade moderada); EDSS 6 (deambulação, com apoio unilateral constante ou intermitente) e EDSS 7 (uso de cadeira de rodas, sendo capaz de sentar-se e levantar-se da cadeira de rodas sem ajuda). Os resultados foram obtidos, utilizando o método Kaplan-Meier. A comparação, entre os diferentes *endpoints*, foi realizada através do teste *log-rank* (FIG. 2; $p < 0,001$). As medianas de tempo para a amostra atingir os escores 4, 6 e 7 do EDSS estão demonstradas na TAB. 6.

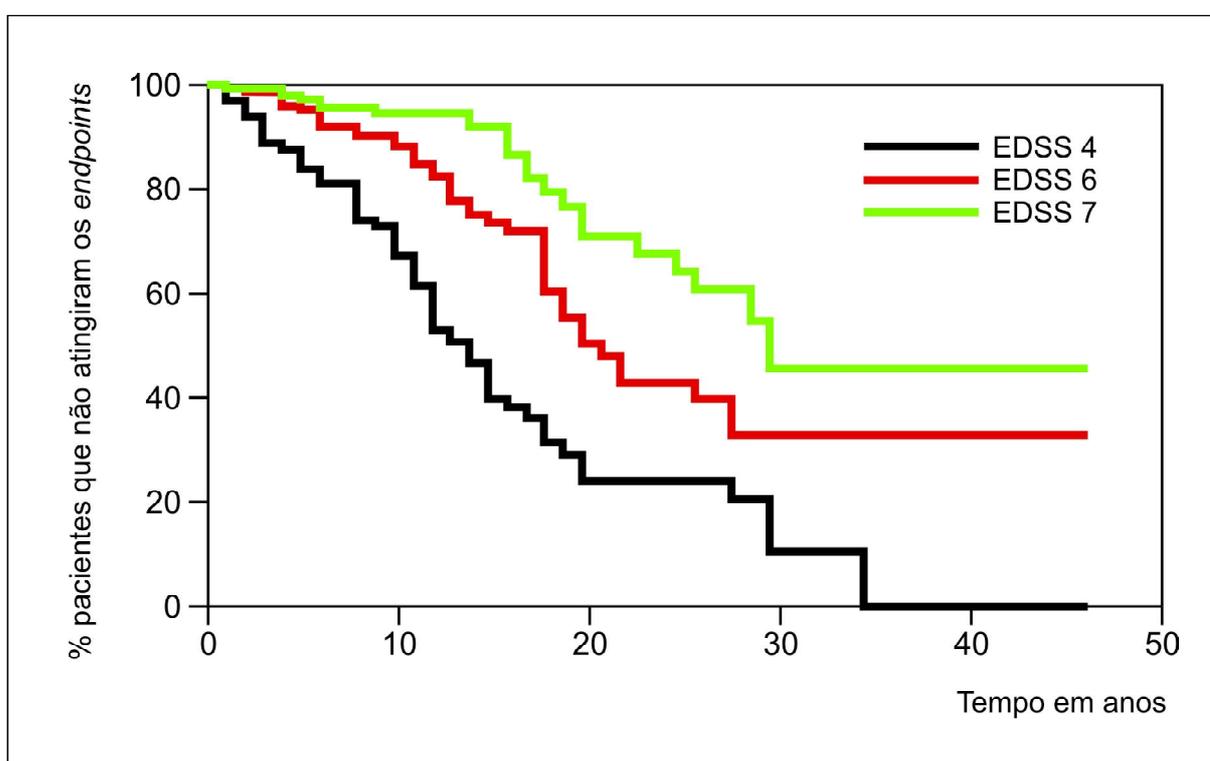


FIGURA 2 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do início da doença até atingir os diferentes escores de incapacidade do EDSS.

TABELA 6 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do início dos sintomas até a atribuição dos escores 4, 6 e 7 do EDSS.

EDSS	n	mediana (anos)	IC 95%
4	74	14	12,1 – 15,8
6	43	21	17,7 – 24,2
7	23	30	? – ?

n: número de pacientes. IC: intervalo de confiança. EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

5.3. Influência de variáveis clínicas e demográficas no desfecho clínico

a. Gênero

Dos 174 pacientes que apresentaram neurite óptica como apresentação inicial da esclerose múltipla, 139 (80%) eram do gênero feminino. Não houve diferença significativa entre as medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6, de acordo com o gênero ($p = 0,455$; FIG. 3).

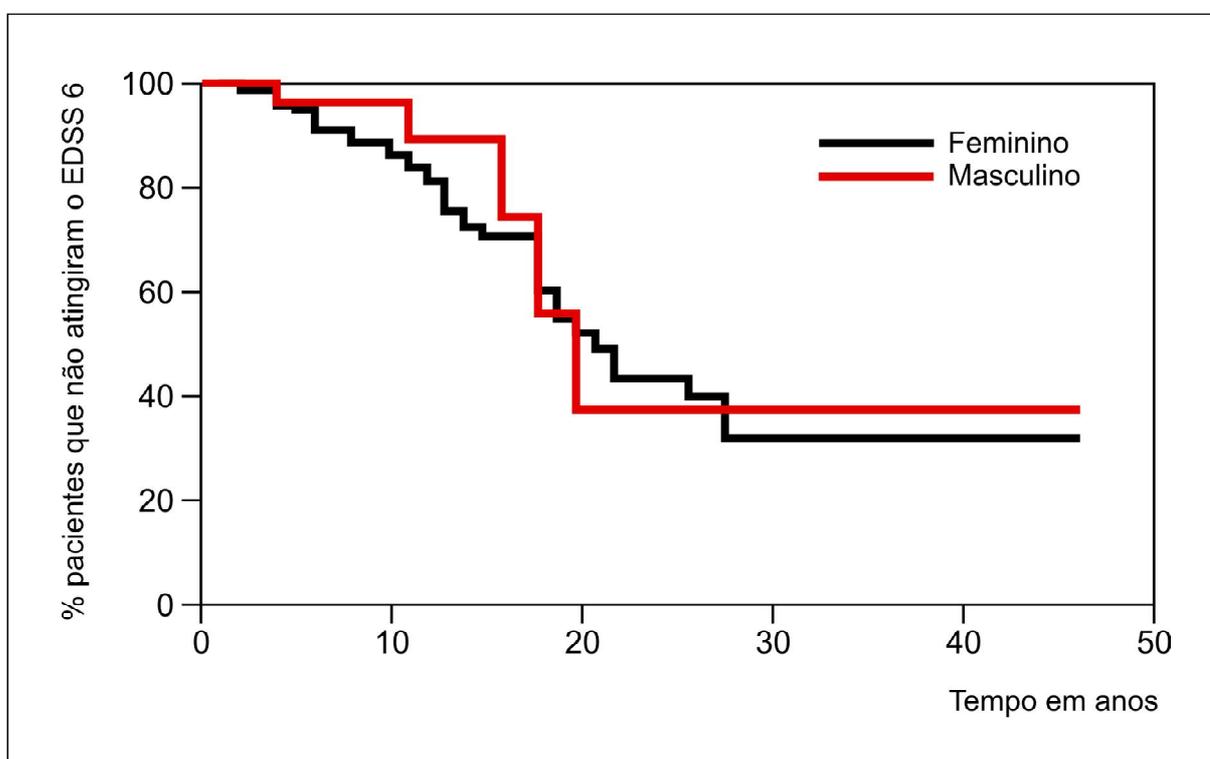


FIGURA 3 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o gênero.

b. Cor da pele

Dos 174 pacientes, 134 pacientes eram brancos e 31 pacientes não-brancos. Não houve diferença significativa entre as medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6 de acordo com a cor da pele ($p = 0,541$; FIG. 4).

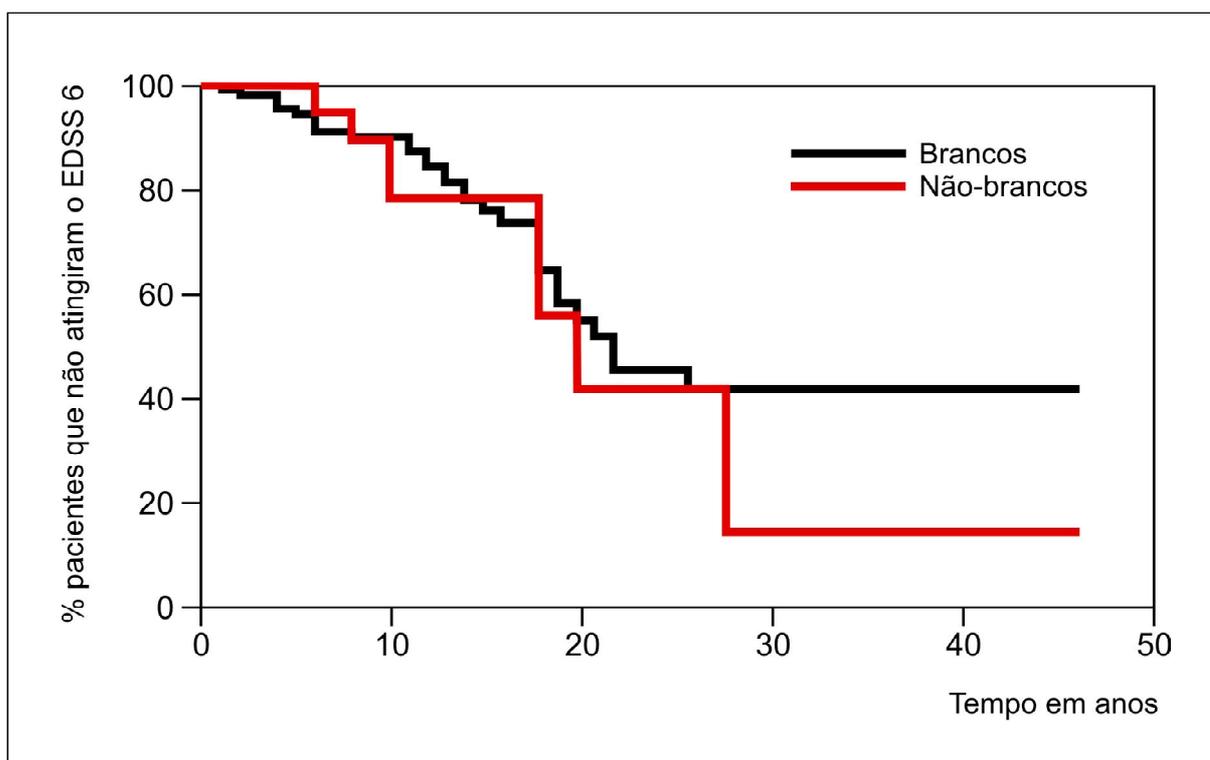


FIGURA 4 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a cor da pele.

c. Idade de início

Dos 174 pacientes que iniciaram a esclerose múltipla com um episódio de neurite óptica isolada, 104 pacientes (60%) tinham de zero a 29 anos, e 70 pacientes (40%), entre 30 e 60 anos. As medianas do intervalo de tempo, entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6, foram significativamente mais longas para pacientes que iniciaram mais precocemente o quadro clínico (TAB.7; FIG. 5).

TABELA 7 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6 de acordo com a cor da pele.

Cor da pele	n	mediana (anos)	IC 95%	p valor*
Branco	134	21	17,2 – 24,7	0,541
Não branco	31	20	15,3 – 24,6	
Grupo total	174	21	17,7 – 24,2	

n: número de pacientes. IC: intervalo de confiança. * p valor calculado pelo teste *log-rank*.

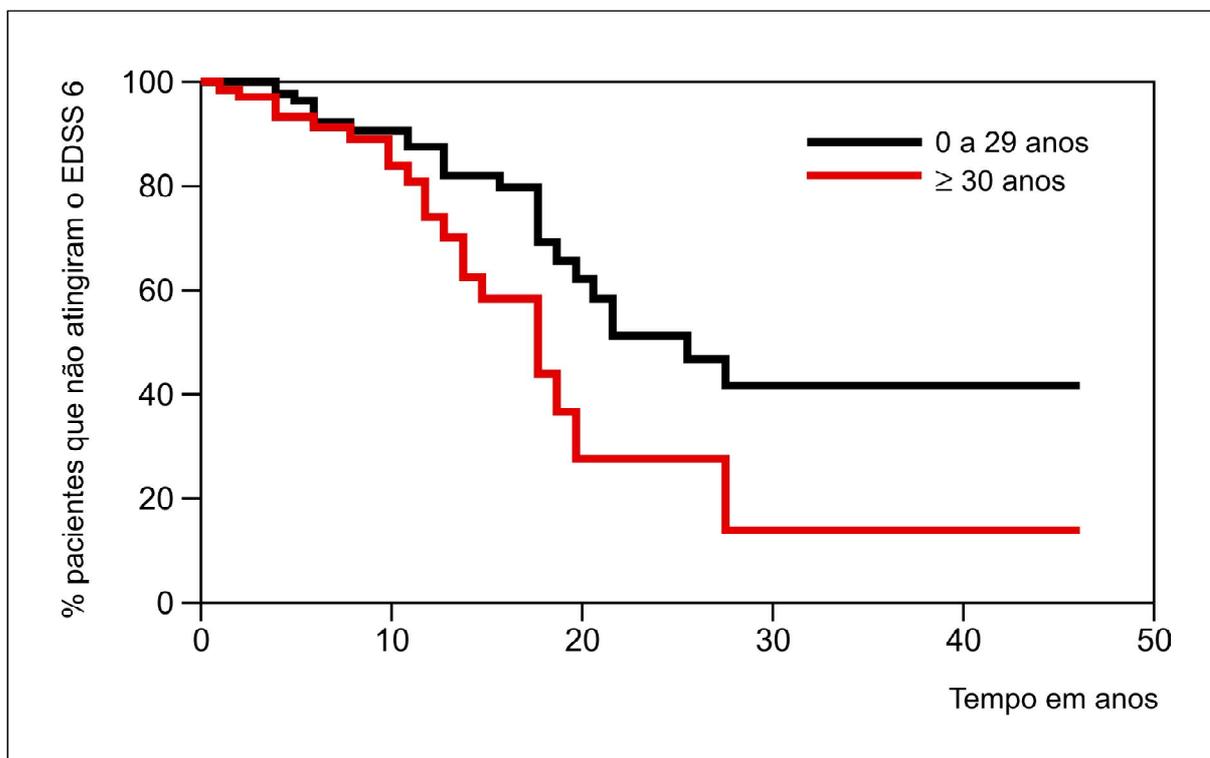


FIGURA 5 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a idade de início da sintomatologia (0 - 29 anos ou ≥ 30 anos).

c.1. Neurite óptica pediátrica / EM pediátrica

Dos 174 pacientes, 15 (8,6%) pacientes apresentaram o primeiro episódio de neurite óptica com ≤ 16 anos de idade, sendo 11 pacientes do gênero feminino (relação 2,75 F:M). Houve predominância de pacientes brancos (73%). A média da idade de início foi $12,6 \pm 3,3$ anos (IC95% 10,7 - 14,4). A média do intervalo entre o primeiro e o segundo surtos foi de $34,2 \pm 43,7$ meses (IC 95% 9,9 - 58,4; variando de 3 - 180), não sendo significativa com relação aos pacientes que apresentaram neurite óptica como apresentação clínica após 16 anos ($p = 0,861$, Teste Mann-Whitney).

Na última visita, nove pacientes (60%) apresentavam incapacidade discreta (EDSS 0 - 3,5), cinco pacientes apresentavam limitação grave da deambulação (EDSS 4 - 6,5) e, somente um paciente utilizava cadeira de rodas (EDSS 7).

As medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 4 foram significativamente mais longas nos pacientes que iniciaram o quadro clínico na infância (FIG. 6; TAB. 8).

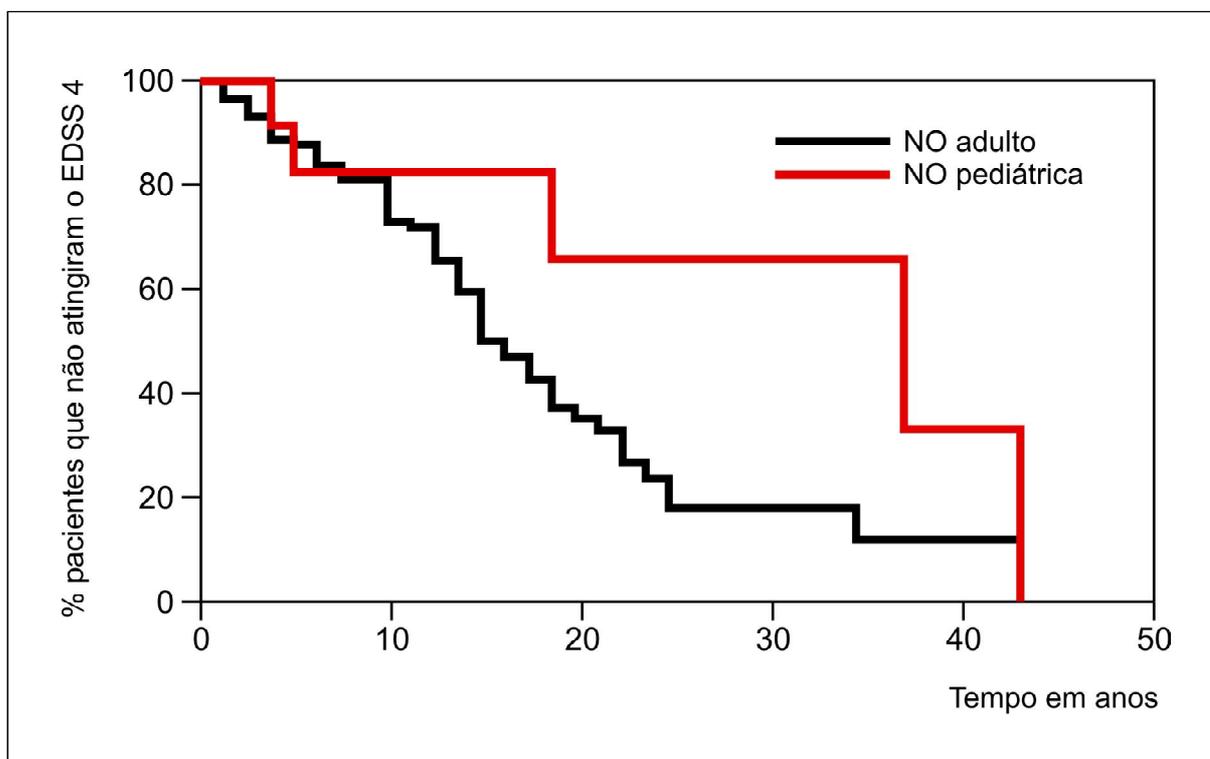


FIGURA 6 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 4, de acordo com a idade de início da sintomatologia (na infância ou fase adulta).

TABELA 8 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a idade de início da sintomatologia.

Faixa etária	n	mediana (anos)	IC 95%	p valor*
0 – 29 anos	104	26	18,6 – 33,3	0,014
≥ 30 anos	70	18	13,4 – 22,5	
Total	174	21	17,7 – 24,2	

n: número de pacientes.

IC: intervalo de confiança.

* p valor calculado pelo teste *log-rank*.

d. Curso clínico inicial

Dos 174 pacientes, 96% dos pacientes apresentaram curso inicial recorrente-remittente. Não houve diferença significativa das medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6, de acordo com o curso clínico inicial ($p = 0,230$; FIG. 7; TAB. 9).

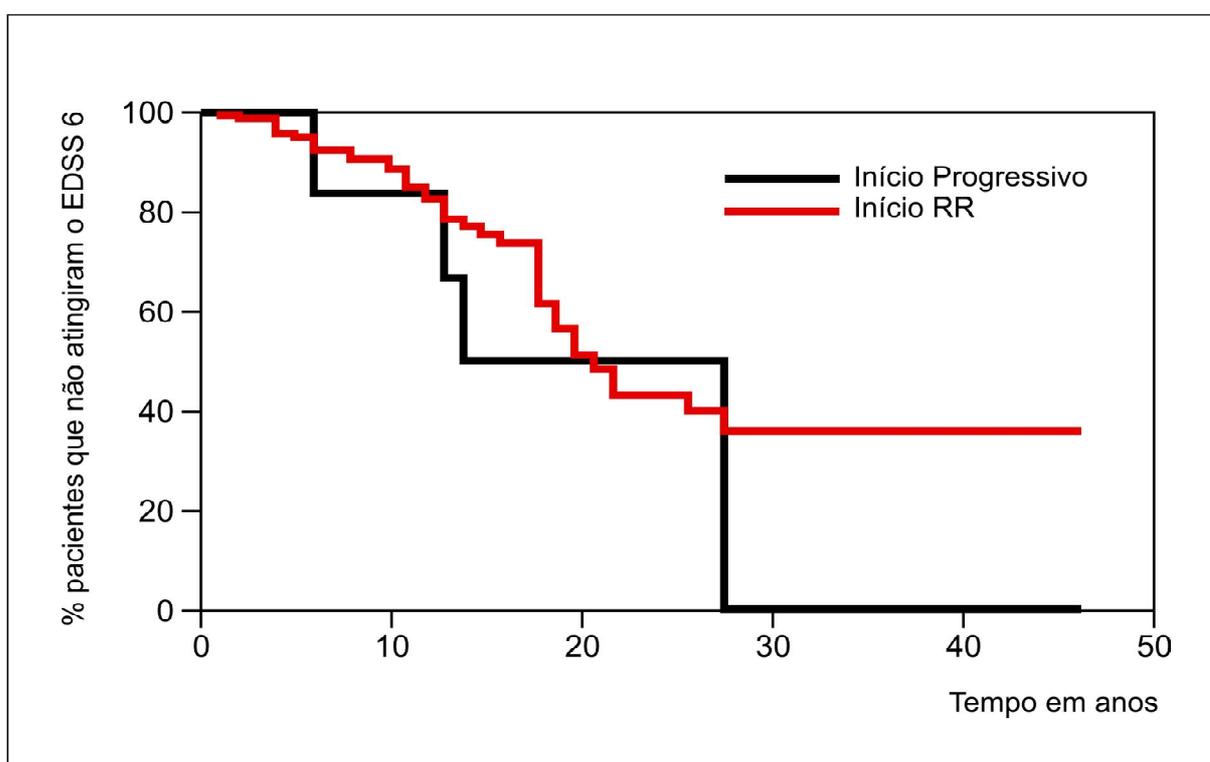


FIGURA 7 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o curso clínico inicial.

TABELA 9 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com o curso clínico inicial.

Curso inicial	n	mediana (anos)	IC 95%	p valor*
RR	167	21	17,8 – 24,1	0,230
progressivo	7	14	4,9 – 23,0	
Grupo total	174	21	17,7 – 24,2	

n: número de pacientes. IC: intervalo de confiança. * p valor calculado pelo teste *log-rank*.

d.1. Forma clínica na última visita

Na última visita, 140 pacientes (80,5%) apresentaram EMRR. Trinta e quatro pacientes apresentavam EM progressiva (EMSP, EMPP ou EMPR). Houve diferença significativa das medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6, de acordo com a forma clínica, na última visita (FIG. 8; TAB. 10).

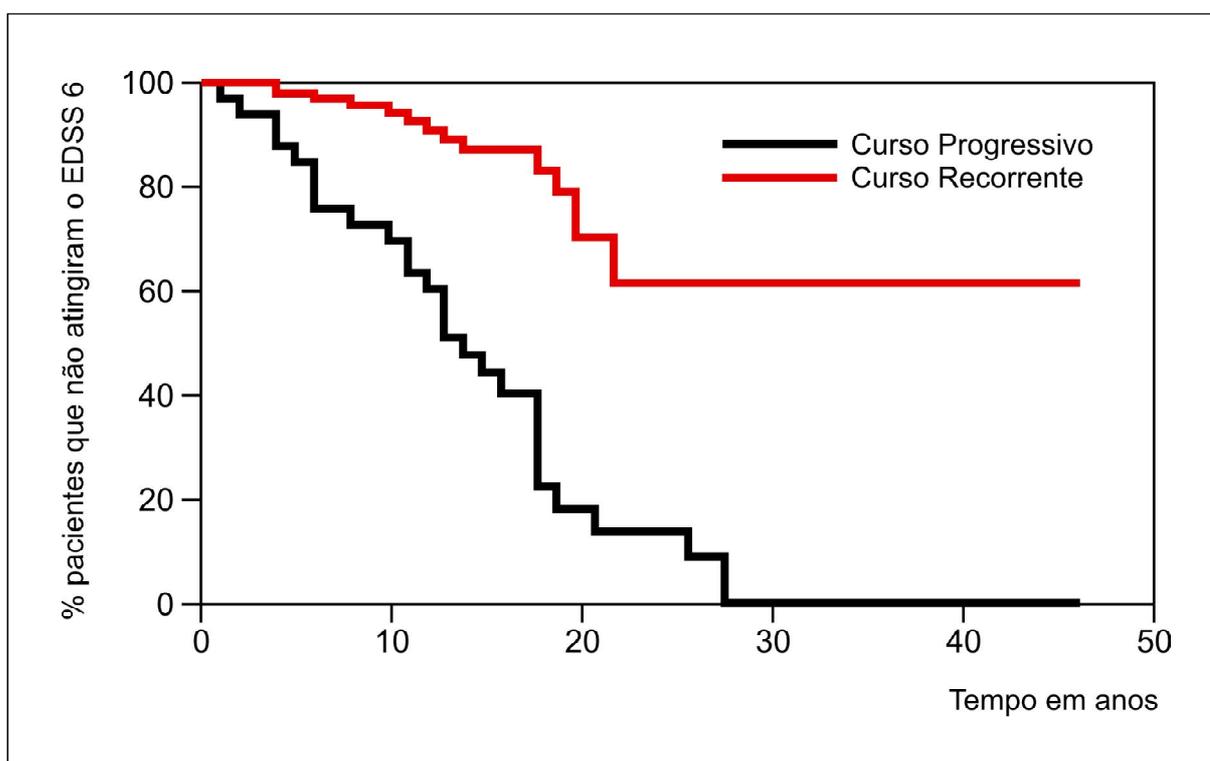


FIGURA 8 – Análise de sobrevivência, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a forma clínica.

TABELA 10 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 4, de acordo com a idade de início da sintomatologia.

Faixa etária	n	mediana (anos)	IC 95%	p valor*
≤ 16 anos	15	30	7,8 – 52,1	0,018
> 17 anos	159	12	10,1 – 13,8	
Total	174	21	17,7 – 24,2	

n: número de pacientes. IC: intervalo de confiança. * p valor calculado pelo teste *log-rank*.

e. Intervalo entre o primeiro e o segundo surtos

Nos pacientes com EMRR, 90 pacientes (64%) apresentaram média de intervalo entre o primeiro e segundo surtos ≤ 36 meses; enquanto 41 (36%) apresentaram uma média de ≥ 37 meses. Não houve diferença significativa das medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6, de acordo com o intervalo entre o primeiro e o segundo surto ($p = 0,378$; FIG. 9).

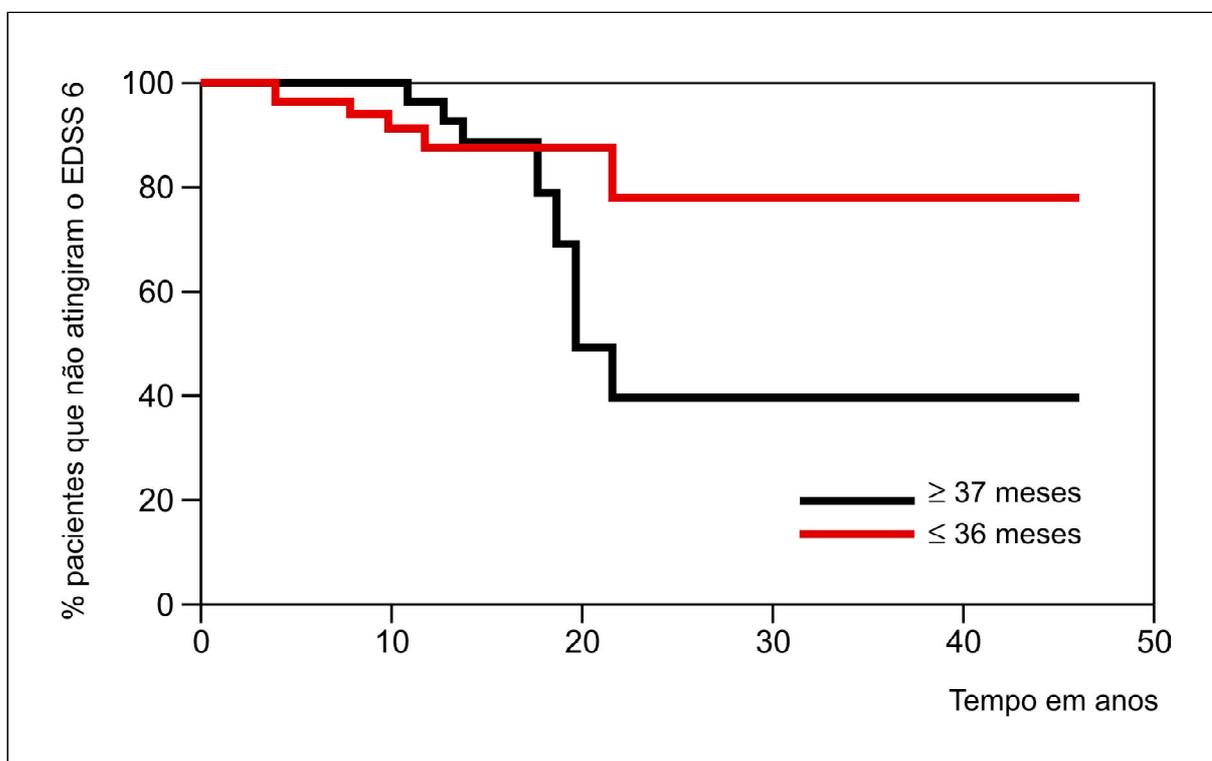


FIGURA 9 – Estimativa, por Kaplan-Meier, do tempo de instalação da neurite óptica até atingir o EDSS 6, de acordo com a forma clínica.

6. DISCUSSÃO

6.1. Características do estudo

É o primeiro estudo clínico, descrito na literatura, que avaliou as características clínicas e demográficas de uma amostra específica de pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada que evoluíram com o diagnóstico definido de esclerose múltipla. Além disso, o estudo avaliou o papel de algumas variáveis clínicas e demográficas sobre a incapacidade física irreversível a longo prazo.

O estudo apresenta limitações, devido a sua natureza retrospectiva; no entanto, a seleção prospectiva de um número significativo de pacientes com NOD, como sintoma inicial da esclerose múltipla, não seria exequível. Trata-se de um estudo observacional, pois os pacientes não foram sorteados para a amostra, já que pertenciam a ela antes do início do estudo. Foi um estudo transversal, pois verificamos se existe relação entre as variáveis clínicas e demográficas e o desfecho clínico (incapacidade física).

O presente estudo derivou de um banco de dados confiável de pacientes com esclerose múltipla, com longo período de duração de doença. A seleção dos pacientes foi realizada em centros de excelência, situados em universidades brasileiras, seguindo rígidos critérios de inclusão e exclusão de casos de EM. Somente casos, com esclerose múltipla clinicamente definida, foram incluídos no banco de dados

final. Trata-se de um estudo realizado em uma população geograficamente definida. Cerca de 80% dos pacientes eram procedentes dos Estados de São Paulo e Minas Gerais. Os centros de referência que participaram do estudo estão localizados no Estado de São Paulo (cidades de São Paulo, Botucatu e Sorocaba) e em Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais. A área representada por estes municípios incluía cerca de 12.462.874 habitantes, em 2005 (BRASIL - MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, IBGE, 2008). A prevalência da esclerose múltipla nestas cidades tem sido estimada em cerca de 15 a 18 casos por 100.000 habitantes, de acordo com os mais recentes estudos epidemiológicos (CALLEGARO *et al.*, 2001; LANA-PEIXOTO *et al.*, 2002c; ROCHA *et al.*, 2002; GAMA *et al.*, 2004). Portanto, a amostra estudada pode ser considerada representativa da população de pacientes com esclerose múltipla desta área do Brasil, tornando-a uma coorte apropriada para o estudo.

No presente estudo, os dados relacionados às manifestações clínicas da neurite óptica não foram analisados. Segundo THROWER, em 2007, pacientes com neurite óptica apresentam tipicamente baixa visual unilateral, que progride por vários dias. Dor ocular exacerbada pelos movimentos oculares pode acompanhar ou preceder os sintomas visuais, em até 92% dos casos. Pacientes podem apresentar discromatopsia, particularmente, se a visão não for gravemente afetada. Durante a apresentação clínica, a baixa da acuidade visual é discreta ($\geq 20/40$, em 35,3%), moderada (20/50 a 20/190, em 28,8%) ou grave ($\leq 20/200$, em 35,9%). Nos pacientes com defeito específico de campo visual, um defeito altitudinal é mais frequente. No olho afetado, deve haver a presença de um defeito pupilar aferente. O exame oftalmoscópico do nervo óptico é normal em 2/3 dos pacientes com NO (NO retrobulbar) e apresenta edema de disco em 1/3 dos casos (papilite). Palidez de

disco óptico aparece no período de quatro a seis semanas, após um ataque de NO. A recuperação da função visual é tipicamente rápida. A maioria dos pacientes exhibe sinais de melhora visual após um mês do início da baixa visual.

Na literatura, poucas características clínicas da NO são correlacionadas com o risco de conversão para esclerose múltipla. Após um episódio de NO, pacientes podem apresentar piora transitória da função visual com exercícios ou elevações na temperatura corporal, fenômeno conhecido por sintoma de Uhthoff. Em um estudo, conduzido por SCHOLL *et al.*, em 1991, este fenômeno correlacionou-se com NO recorrente e um risco mais alto de desenvolvimento de esclerose múltipla.

Aproximadamente 60% dos pacientes do presente estudo receberam drogas imunoativas, em algum momento, durante a doença, mas nunca antes do segundo surto. Apesar de controverso, trabalhos recentes demonstram efeito do tratamento com imunomoduladores sobre a taxa de progressão da incapacidade física em pacientes com EM. TROJANO *et al.*, em 2007, seguiram uma coorte de 1.504 pacientes com EMRR (1.103 tratados com interferon beta e 401 não tratados) por sete anos em média. Os autores evidenciaram, que os pacientes, tratados com interferon beta, apresentaram melhor prognóstico (maior tempo para atingir os EDSS 4 e 6), quando comparados com os pacientes não tratados. No presente estudo, 45% dos pacientes receberam interferons beta.

6.2. Características clínicas e demográficas

6.2.1. Sintomas iniciais da esclerose múltipla

Segundo CONFAVREUX & COMPSTON, em 2006, os sintomas iniciais da EM podem ser categorizados em três categorias, decorrentes de lesão dos nervos ópticos, do tronco cerebral e de tratos longos. Os sintomas de disfunção de tratos longos

estão relacionados aos distúrbios motores, sensitivos, cerebelares ou esfinterianos. Os autores consideram difícil precisar a descrição e a classificação dos sintomas iniciais na EM, principalmente, em séries de casos onde existe um intervalo de meses ou anos, entre o início clínico da doença e a primeira avaliação de um neurologista.

De acordo com diferentes estudos internacionais, de longo prazo de história natural, existe certa similaridade com relação à distribuição dos sintomas iniciais na esclerose múltipla. Contudo, comparações detalhadas entre os estudos são muito difíceis, devido a variações nas terminologias e, principalmente, pela falta de distinção entre a ocorrência de sintomas isolados e combinados.

CONFAVREUX & COMPSTON, em 2006, acreditam que uma incidência de cerca de 15% para neurite óptica isolada, 10% para disfunção de tronco cerebral isolada e de 50% para disfunção de tratos longos são estimativas razoáveis para a distribuição de sintomas e sinais iniciais em pacientes com esclerose múltipla. McALPINE *et al.*, em 1972, em uma revisão de vários estudos publicados, encontraram uma incidência de sintomas iniciais de aproximadamente 20% para neurite óptica, 35% para fraqueza em um ou mais membros, 20% para parestesia, 10% para diplopia, 5% para vertigem; 5% para distúrbio de micção e cerca de 5% para outros sintomas. PATY & POSER, em 1984, em uma série de 461 pacientes com EMCD, descreveram como sintomas iniciais, perda visual em um olho (17%), visão dupla (13%), distúrbio sensitivo (36%) e marcha e equilíbrio alterados sem causas especificadas (18%). Fraqueza foi mencionada somente quando progressiva (10%), e a minoria dos pacientes (6%) apresentou quadro compatível com mielite transversa, como sintoma inicial.

Os sinais e sintomas da esclerose múltipla são conhecidamente variáveis, mas, em geral, refletem disfunções em regiões do SNC, onde há concentração mais

densa de fibras mielinizadas responsáveis por funções sensitivas e motoras, como o tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal. Os nervos ópticos estão particularmente vulneráveis na esclerose múltipla, sendo que as primeiras descrições foram feitas no final do século XIX por PARINAUD, em 1884, e UHTHOFF, em 1890. Estes autores descreveram casos de NO aguda e incidência elevada de atrofia óptica em pacientes crônicos.

As manifestações iniciais da EM têm sido analisadas em muitas séries brasileiras. A maioria destas séries são, inevitavelmente, sujeitas a vieses na seleção dos pacientes e erros resultantes da natureza retrospectiva dos estudos. Comparação entre as séries não deve ser direta, especialmente quando pacientes são selecionados utilizando métodos e critérios diferentes. Por exemplo, disfunção visual pode estar combinada com diplopia ou sintomas relacionados com disfunções dos V e VII nervos cranianos.

Em nossa série, 174 pacientes (17%) apresentaram quadro compatível com NOD isolada como manifestação inicial da doença. Nosso achado corrobora aquele apresentado por CONFAVREUX *et al.*, em 2003. Nas séries brasileiras, os dados disponíveis mostram resultados heterogêneos. A maioria dos estudos, não analisa, especificamente, a neurite óptica como manifestação isolada. LANA-PEIXOTO & LANA-PEIXOTO, em 1992, relataram que a perda visual, usualmente com dor orbital associada à movimentação ocular, foi o segundo sintoma inicial mais frequente ocorrendo em 29 pacientes (43%) de uma série de 67 pacientes com EM. Uma prevalência relativamente alta devido provavelmente ao fato de o estudo ter sido realizado em serviço de referência em neuro-oftalmologia.

PAPAI-ALVARENGA *et al.*, em 1995, relataram que 29,5% de 88 pacientes com EM apresentaram alterações visuais no primeiro surto. No entanto, a prevalência

caiu para 14,7%, quando os autores analisaram especificamente a NOD isolada no início da doença, com um total de 13 pacientes, dos quais oito, com déficit visual unilateral, e cinco, bilateral.

Em São Paulo, CALLEGARO, em 1989, encontraram prevalência de 14,1% de NO em sua série. TILBERY *et al.*, em 1995, evidenciaram que 27% de 214 pacientes com EM apresentaram sintomas ópticos no início da doença. OLIVEIRA *et al.*, em 1999, evidenciaram alterações visuais como manifestação inicial da EM em 10% de sua série de 50 pacientes. MOREIRA *et al.*, em 2000, relataram que 26,8% de 302 pacientes iniciaram a doença com sintomas ópticos.

ARRUDA *et al.*, em 2001, na cidade de Curitiba, mostraram que em 200 pacientes com EM, 79 pacientes (39,5%) apresentaram neurite óptica, como primeira manifestação da doença (incluindo, casos de início polirregional). CARDOSO *et al.*, em 2006, no estado da Bahia, relataram que os sítios mais frequentemente acometidos, no início da doença, foram as vias ópticas (34,4%) e a medula espinhal (34,4%), em uma série de 121 pacientes.

6.2.2. Gênero

A prevalência da NO é mais elevada em mulheres (PERCY *et al.*, 1972). No presente estudo, 139 (80%) pacientes eram do gênero feminino, com uma relação F:M de 4:1. Esta relação foi relativamente alta, quando comparada com outras séries, que evidenciaram uma relação F:M que variava de 2:1 a 3:1, em pacientes com NO idiopática (HUTCHINSON, 1976; OPTIC NEURITIS STUDY GROUP, 1991; HERNÁNDEZ *et al.*, 2005).

No Brasil, LANA-PEIXOTO & LANA-PEIXOTO, em 1991, analisaram nove pacientes com NOD (que evoluíram para EM) de uma série de 88 casos de NO

idiopática isolada, demonstrando discreto predomínio do gênero feminino (55%). Na amostra total, os autores evidenciaram maior prevalência do gênero masculino.

6.2.3. Grupo étnico e cor da pele

Em nossa amostra, 77% dos pacientes eram brancos, 14,5% pardos, 2,3% pretos e um paciente amarelo. Não encontramos dados específicos na literatura para comparação com pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada.

Na literatura, há dados relacionados à cor da pele em pacientes com EM porém sem caracterização específica da apresentação clínica. No Brasil, TILBERY *et al.*, em 2005, encontraram em 214 casos de EM, 194 (90%) pacientes brancos e nove negros (4%). OLIVEIRA *et al.*, em 1999, mostraram que dos 50 pacientes avaliados, 32 (64%) eram brancos, 17 (34%) mulatos ou negros e um (2%) amarelo. FRAGOSO & FIORE, em 2005, apontaram que, em uma amostra de 81 pacientes com EM, atendidos em centro de referência do litoral paulista, 94% dos pacientes eram caucasianos, dois pacientes (2,4%) eram afro-brasileiros, dois pacientes eram mulatos e um paciente tinha origem oriental.

No Rio de Janeiro, PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, em 1995, encontraram em uma série de 88 pacientes com EM, 60 (76,1%) pacientes brancos e 28 pretos (31,8%). Em Curitiba, ARRUDA *et al.*, em 2001, indicaram que, em uma série de 200 casos de EM, 197 (98,5%) eram brancos.

6.2.4. Idade de início

Neurite óptica é a neuropatia óptica não-traumática, mais comum em adultos jovens. Em nossa série, a idade de início dos pacientes foi 27,8 anos (média), variando entre seis e 60 anos de idade. Nossos dados corroboram aqueles de

LANA-PEIXOTO & LANA-PEIXOTO, de 1991, em que a idade de início variou de três a 59 anos com média de 24,3 anos. HERNÁNDEZ *et al.*, em 2005, em pacientes venezuelanos, encontraram uma média de idade de início de 35,9 anos, sendo que a maior prevalência foi observada no grupo de 21 a 50 anos (83,4%).

No nosso estudo, a distribuição da amostra, de acordo com a idade de início, foi de 18,4% nos pacientes que apresentaram o episódio inicial de NO com menos de 20 anos; 41% de 20 a 29 anos; 29,3%, de 30 a 39 anos e 10,9%, com mais de 40 anos. No estudo de WEINSHENKER *et al.*, em 1989a, uma análise similar mostrou uma distribuição de 23%, de 0 a 19 anos; 23%, de 20 a 29 anos; 13%, de 30 - 39 anos e 15%, com mais de 40 anos.

No presente estudo, 15 (8,6%) pacientes apresentaram o primeiro episódio de neurite óptica com ≤ 16 anos de idade (NO pediátrica). HERNÁNDEZ *et al.*, em 2005, relataram uma prevalência de 5,2%, em sua série de 209 casos de NOD.

Do lado oposto, somente três pacientes (1,7%) iniciaram o quadro de neurite óptica, após os 50 anos de idade. HERNÁNDEZ *et al.*, em 2005, descreveram em sua série 14 pacientes (7,1%) que iniciaram a neurite óptica após 50 anos. JACOBSON *et al.*, em 1988, relataram 10% de pacientes com início da neurite óptica, após 50 anos de idade. Na série, os autores encontraram maior comprometimento retrobulbar (95%) e bilateral (28%) nos pacientes com início tardio. Deve-se enfatizar a importância do diagnóstico diferencial com NOIA nestes pacientes, que apresentam episódio de neurite óptica mais tardiamente.

6.2.5. Curso clínico inicial

Na nossa amostra, 167 (96%) pacientes apresentaram início recorrente e somente sete pacientes apresentaram início progressivo CONFAVREUX

et al., em 2003, em 1.844 pacientes com EM (sem caracterização por apresentação clínica), encontraram prevalência de 85%, para início RR e 15%, para início progressivo.

6.2.6. Forma clínica

No presente estudo, a maioria dos pacientes evoluíram com EMRR (80,5%). Houve a presença de um paciente (0,5%), com esclerose múltipla primariamente progressiva, que iniciou a doença com um episódio de neurite óptica. COTTRELL *et al.*, em 1999, em uma série de 216 pacientes com EMPP, mostraram que neuropatia óptica como achado inicial da doença estava presente em 12 (4,3%) pacientes da amostra total.

De acordo com recente consenso internacional, a presença da neuropatia óptica progressiva deve ser considerada um achado atípico e, na maioria dos casos, não está relacionada à evolução para esclerose múltipla, devendo-se investigar a possibilidade de diagnósticos alternativos (MILLER *et al.*, 2008).

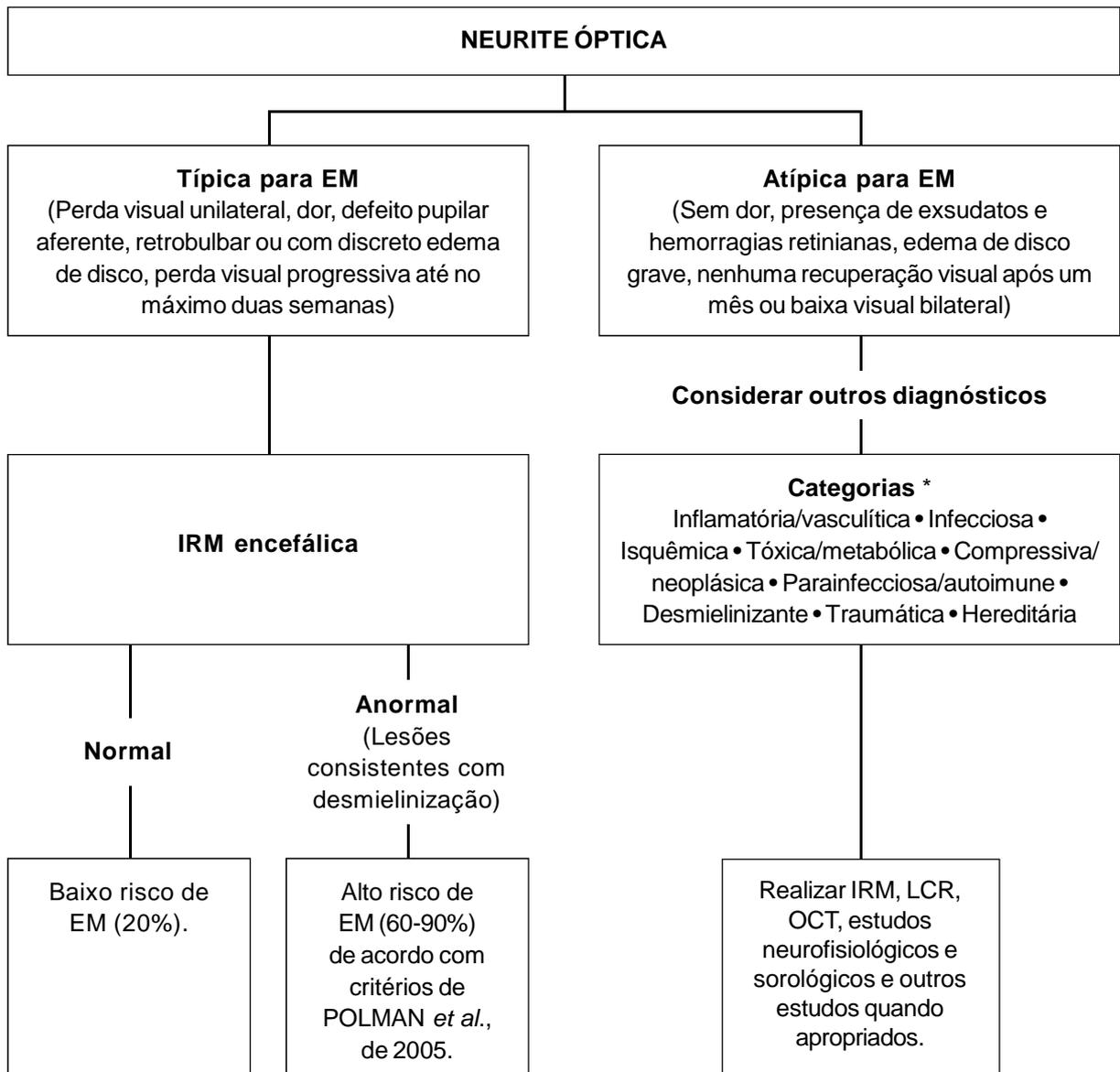
6.2.7. Intervalo entre o primeiro e segundo surtos

A CIS é um evento sugestivo de uma lesão desmielinizante que não preenche critérios diagnósticos para esclerose múltipla. O critério clínico fundamental para o diagnóstico da EM é a disseminação de eventos desmielinizantes no tempo e espaço. No presente estudo, os pacientes com diagnóstico de EMCD apresentaram dois eventos com achados clínicos objetivos, separados por pelo menos um mês, de acordo com POSER *et al.*, em 1983.

A frequência com que EM desenvolve-se, após um ataque de NO aguda, pode variar em diferentes séries. De acordo com estudos retrospectivos mais antigos,

a taxa de conversão da NO em EM varia desde 8% a 85%. Em estudos prospectivos mais recentes, o risco varia entre 38% a 75%. O presente estudo não foi desenhado para analisar a taxa de conversão da NO em esclerose múltipla, pois a amostra era constituída por pacientes com EMCD. Além disso, uma avaliação com maior acurácia do risco de conversão necessitaria da análise laboratorial e de imagem do paciente no momento da apresentação clínica da CIS. Estudos recentes demonstram o papel importante de fatores prognósticos em pacientes com CIS para conversão em EM, tais como a IRM encefálica e o exame do LCR (MILLER *et al.*, 2005). A presença de três ou mais lesões na substância branca, em sequência de aquisição em T2W na IRM basal, é um fator predisponente muito sensível (> 80%) de subsequente desenvolvimento de EM, nos próximos sete a 10 anos. Do mesmo modo, a presença de duas ou mais lesões, com impregnação positiva pelo gadolínio (Gd positivas) na IRM basal, é potencialmente indicativa de futuro desenvolvimento de EM (FROHMAN *et al.*, 2006). Em outro estudo, TINTORÉ *et al.*, em 2008, mostraram que a presença de bandas oligoclonais em pacientes com CIS duplica o risco do segundo surto, independentemente dos achados da IRM. A FIG. 10 demonstra um organograma que ilustra a abordagem do paciente com neurite óptica, tendo como base achados clínicos e laboratoriais.

O presente estudo avaliou o tempo, em meses do primeiro ao segundo surto entre diferentes apresentações clínicas da EM, ou seja, o tempo para o desenvolvimento de EMCD. O aparecimento de um segundo episódio neurológico é suficiente para estabelecer que um paciente com uma síndrome desmielinizante isolada desenvolveu EMCD, desde que o segundo episódio envolva um novo sítio dentro do SNC (POSER *et al.*, em 1983). Esta alteração no *status* do paciente pode fornecer um racional adicional para a indicação de tratamento com drogas imunomoduladoras.



Modificado de MILLER *et al.*, de 2008.

(*) ver QUADRO 1

FIGURA 10 – Organograma para abordagem de pacientes com neurite óptica.

Numerosos estudos de história natural da EM têm mostrado que pacientes que apresentam períodos de tempo mais longos entre o início da EM e o segundo episódio neurológico, apresentam melhor prognóstico clínico, ou seja, demoram mais tempo para atingir um determinado grau de incapacidade física (KURTZKE *et al.*, 1977; CONFAVREUX *et al.*, 2000 e 2003; CLARK *et al.*, 1982; POSER, 1986; WEINSHENKER

et al., 1989a, 1989b e 1991; RIISE *et al.*, 1992; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993; MIDGARD *et al.*, 1995; TROJANO *et al.*, 1995; KANTARCI *et al.*, 1998).

Alguns estudos demonstraram que pacientes com neurite óptica como sintoma inicial da EM apresentaram um intervalo de tempo maior para o segundo surto quando comparados com pacientes com outras apresentações como disfunção de tratos longos e início polirregional (ERIKSSON *et al.*, em 2003; TINTORÉ *et al.*, em 2005).

Nosso estudo demonstrou que o intervalo entre o primeiro e segundo surtos em 140 pacientes que iniciaram com NO isolada (e que evoluíram com EMRR) foi de 34,5 meses (média). Destes pacientes, um total de 57 pacientes (40%) apresentaram o segundo surto clínico nos primeiros 12 meses após o episódio inicial de neurite óptica. CONFAVREUX *et al.*, em 2003, relataram que a média do intervalo de tempo decorrido entre o início da doença e o segundo episódio neurológico foi de seis anos (mediana de dois anos; estimativa Kaplan-Meier). Pacientes com intervalos de tempo mais longos (≥ 2 anos) apresentavam desfecho mais favorável.

6.2.8. Avaliação da incapacidade física

No presente estudo, na última visita, 88 pacientes (50,5%) apresentavam EDSS 0 a 3, ou seja, incapacidade discreta. WEINSHENKER, em 1989a, em uma população de 1.099 pacientes com EM com duração de doença de 11,9 anos (média), encontraram 42% de pacientes com EDSS, entre 0 e 3 (na última visita).

No estudo, dois pacientes (1%) morreram de causas relacionadas à EM. Através da análise de sobrevivência, demonstramos que 90% dos pacientes não atingiram o EDSS 10 após 28 anos do início da doença. Na série de WEINSHENKER *et al.*, de 1989a., 16 pacientes (1,5%) morreram. Análise de sobrevivência demonstrou que 88% dos pacientes não atingiram o EDSS 10, após 40 anos do início da doença.

Segundo CONFAVREUX *et al.*, em 2003, o estudo da história natural da esclerose múltipla mostra que fatores acessados precocemente na doença podem ser preditivos do intervalo de tempo do início da EM, ao início da incapacidade irreversível. Alguns destes fatores são gênero, idade, sintomas iniciais e curso da doença e grau de recuperação do primeiro surto.

Em alguns estudos, a neurite óptica como sintoma inicial da esclerose múltipla, está associada com melhor prognóstico, pois correlaciona-se com tempo mais longo para atingir diferentes graus de incapacidade física irreversível (CLARK *et al.*, 1982; CONFAVREUX *et al.*, 2000, 2003; DETELS *et al.*, 1982; ERIKSSON *et al.*, 2003; KANTARCI *et al.*, 1998; McALPINE, 1961; MILLER *et al.*, 1992; MÜLLER, 1949, 1951; PHADKE, 1987, 1990; POSER *et al.*, 1982; RIISE *et al.*, 1992; RUNMARKER & ANDERSEN, 1993; VISSCHER *et al.*, 1984; WEINSHENKER *et al.*, 1989a, 1989b, 1991). Alguns autores não detectaram uma influência significativa dos sintomas iniciais no desfecho final (KURTZKE *et al.*, 1968, 1970, 1973, 1977; LEIBOWITZ & ALTER, 1970, 1973; LEIBOWITZ *et al.*, 1964a, 1964b; MYHR *et al.*, 2001). De modo contrário, em um estudo italiano, AMATO & PONZIANI, 2000, concluíram que sintomas visuais no início da esclerose múltipla foram associados com um curso mais rápido da doença.

O prognóstico individual permanece muito variável, e nem os dados clínicos, imagens convencionais por ressonância magnética e marcadores biológicos são atualmente úteis em um caso específico. Descrições recentes enfatizam o fato de que fenótipos clínicos podem estar correlacionados com a idade e minimizam o papel dos surtos no acúmulo da incapacidade, a longo prazo. Além da aparente homogeneidade global no curso clínico da doença, existe ainda lugar para uma heterogeneidade inter-individual muito alta, a qual é a razão para que o perfil individual permaneça altamente imprevisível (VUKUSIC & CONFAVREUX, 2007).

6.2.9. Fatores prognósticos

No presente estudo, o prognóstico da doença na amostra total pôde ser observado a partir da análise de sobrevivência que demonstrou a chance ou estimativa de não ter atingido os escores 4, 6 e 7 do EDSS. A mediana de tempo do início dos sintomas até a atribuição do EDSS 4, 6 e 7 irreversível foi 14, 21 e 30 anos, respectivamente.

Nossos resultados são similares àqueles de CONFAVREUX *et al.*, em 2003, que evidenciaram que o intervalo de tempo para atingir os escores 4 e 6 do EDSS após episódio inicial de neurite óptica foi de 14 e 27 anos. Quando comparada com diferentes apresentações clínicas, os intervalos medianos para casos com neurite óptica no início da doença foram significativamente mais longos que para casos com uma disfunção de tratos longos inicial (CONFAVREUX *et al.*, em 2003).

A maioria das informações sobre prognóstico na EM está relacionada ao EDSS 6 e são geralmente consistentes (CONFAVREUX *et al.*, 2003). O presente trabalho avaliou a influência do gênero, cor da pele, idade de início, forma clínica, curso clínico inicial e o intervalo de tempo entre o primeiro e o segundo surto na atribuição do EDSS 6 irreversível. Com relação ao gênero, cor da pele, curso clínico inicial e intervalo entre o primeiro e o segundo não houve diferença significativa entre as medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6. Contudo, as medianas do intervalo de tempo entre o episódio de neurite óptica até o EDSS 6 foram significativamente mais longas para pacientes que iniciaram mais precocemente o quadro clínico (26 anos, no grupo com 0 a 29 anos e 18 anos, no grupo com ≥ 30 anos). Do mesmo modo, pacientes que evoluíram com EM recorrente-remitente apresentaram um desfecho melhor, quando comparados com pacientes com formas progressivas de EM. Não existem estudos específicos para comparação na literatura.

As informações derivadas de estudos de história natural são importantes quando consideramos tratamento profilático com imunomoduladores para EM no primeiro evento agudo de neurite óptica. Atualmente, há evidências que justificam uma conduta expectante em pacientes com um primeiro episódio típico de neurite óptica isolada, e que apresentam uma IRM basal normal. Para pacientes com uma IRM anormal, durante o primeiro ataque de neurite óptica, deve-se avaliar o tratamento, considerando o risco de desenvolvimento de EM, com os potenciais efeitos adversos, e elevado custo dos imunomoduladores. O tratamento pode ser apropriado, mas a decisão deve ser individual, para cada caso, considerando principalmente os resultados de exames complementares, como a IRM.

7. CONCLUSÕES

1. Nossos resultados demonstraram que a neurite óptica desmielinizante isolada foi a manifestação inicial em 17% dos pacientes com esclerose múltipla. Pacientes brancos do gênero feminino que apresentaram o episódio inicial de NO entre 20 e 29 anos de idade estão sob risco maior de desenvolvimento de EM. Cerca de 96% dos pacientes, que iniciaram com neurite óptica, evoluíram com esclerose múltipla recorrente-remitente. A mediana de tempo da instalação da NO até a atribuição do EDSS 4, 6 e 7 irreversível foi de 14, 21 e 30 anos, respectivamente. Na última visita, 53,5% dos pacientes deambulavam plenamente e apenas 13,5% apresentavam incapacidade grave.
2. Nossos resultados demonstram que pacientes, com idade de início mais precoce e que evoluíram com EMRR, apresentaram desfecho mais favorável, em termos de progressão, para incapacidade física grave (necessidade de apoio para andar). O desfecho clínico não foi influenciado pelo gênero, cor da pele, curso inicial e intervalo mais curto entre o primeiro e o segundo surtos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHIRON, A.; GABBAY, U.; GILAD, R.; HASSIN-BAER, S.; BARAK, Y.; GORNISH, M.; ELIZUR, A.; GOLDHAMMER, Y.; SAROVA-PINHAS, I. – Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. **Neurology**,**50**:398-402, 1998.
- ACHIRON, A.; KISHNER, I.; SAROVA-PINHAS, I.; RAZ, H.; FAIBEL, M.; STERN, Y.; LAVIE, M.; GUREVICH, M.; DOLEV, M.; MAGALASHVILI, D.; BARAK, Y – Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arch. Neurol.**,**61**:1515-20, 2004.
- ADONI, T.; LINO, A.M.M.; MARCHIORI, P.E.; KOK, F.; CALLEGARO, D. – Seroprevalence of NMO-IgG in Brazilian patients with neuromyelitis optica. **Arq. Neuropsiquiatr.**,**66**: 295-7, 2008.
- ALLISON, R.S. & MILLAR, J.H.D. – Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis (a report to the Northern Ireland Hospitals Authority on the results of a three-year survey): Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. **Ulster. Med.**,**23**:5-27, 1954.
- AMATO, M.P. & PONZIANI, G. – A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. **Neurol. Sci.**, **21(Suppl)**: 831-8, 2000.
- ARAÚJO, C.R.; SIMÃO, L.M.; MOREIRA, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.A. – Fatores associados à alteração assintomática da sensibilidade ao contraste em portadores de esclerose múltipla. **Arq. Neuropsiquiatr.**,**66(Supl 1)**:18, 2008.
- ARNOLD, A.C. – Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. **Am. J. Ophthalmol.**,**139**:1101-8, 2005.
- ARRUDA, W.O.; SCOLA, R.H.; TEIVE, H.A.G.; WERNECK, L.C. - Multiple sclerosis: Report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **59**:165-70, 2001.

- BALCER, L.J.; BAIER, M.L.; COHEN, J.A.; KOOIJMANS, M.F.; SANDROCK, A.W.; NANO-SCHIAVI, M.L.; PFOHL, D.C.; MILLS, M.; BOWEN, J.; FORD, C.; HEIDENREICH, F.R.; JACOBS, D.A.; MARKOWITZ, C.E.; STUART, W.H.; YING, G.S.; GALETTA, S.L.; MAGUIRE, M.G.; CUTTER, G.R. – Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. **Neurology**, **61**:1367-73, 2003.
- BALCER, L.J. – Optic neuritis. Clinical practice. **N. Engl. J. Med.**, **354**:1273-1280, 2006.
- BARKHOF, F.; FILLIPI, M.; MILLER, D.H.; SCHELTENS, P.; CAMPI, A.; POLMAN, C.H.; COMI, G.; ADÈR, H.J.; LOSSEFF, N.; VALK, J. - Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Brain**, **120**:2059-69, 1997.
- BECK, R.W. - The optic neuritis treatment trial. **Arch. Ophthalmol.**, **106**:1051-3, 1988.
- BECK, R.W. - Corticosteroid treatment of optic neuritis: a need to change treatment practices. The Optic Neuritis Study Group. **Neurology**, **42**:1133-5, 1992a.
- BECK, R.W.; CLEARLY, P.A.; ANDERSON, M.M.; KELTNER, J.L.; SHULTS, W.T.; KAUFMAN, D.I.; BUCKLEY, E.G.; CORBETT, J.J.; KUPERSMITH, M.J.; MILLER, N.R.; SAVINO, P.J.; GUY, J.R.; TROBE, J.D.; MCCRARY III, J.A.; SMITH, C.H.; CHROUSOS, G.A.; THOMPSON, H.S.; KATZ, B.J.; BRODSKY, M.C.; GOODWIN, J.A.; ATWELL, C.W. - A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. **N. Engl. J. Med.**, **326**:581-8, 1992b.
- BECK, R.W. & CLEARLY, P.A. - Optic Neuritis Treatment Trial. One-year follow-up results. **Arch. Ophthalmol.**, **111**:773-5, 1993a.
- BECK, R.W.; CLEARLY, P.A.; TROBE, J.D.; KAUFMAN, D.I.; KUPERSMITH, M.J.; PATY, D.W.; BROWN, C.H.; THE OPTIC NEURITIS STUDY GROUP - The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. **N. Engl. J. Med.**, **329**:1764-9, 1993b.
- BECK, R.W. - The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. **Arch. Ophthalmol.**, **113**:136-7, 1995.
- BICAS NETO, L. – **Estudo dos alelos de HLA classe II (DRB1 e DQB1) nas neuritis ópticas desmielinizantes**. Belo Horizonte, 2001. (Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais).
- BRADY, K.M.; BRAR, A.S.; LEE, A.G.; COATS, D.K.; PAYSSE, E.A.; STEINKULLER, P.G. – Optic neuritis in children: clinical features and visual outcomes. **J. AAPOS.**, **3**:98-103, 1999.
- BRASIL. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 31 out. 2008.

- BREX, P.A.; CICCARELLI, O.; O'RIORDAN, J.I.; SAILER, M.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H. – A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, **346**:158-64, 2002.
- BROMAN, T.; ANDERSEN, O.; FOG, T. – Clinical studies on multiple sclerosis. I. Presentation of an incidence material from Gothenburg. *Acta Neurol. Scand.*, **63**:6-33, 1981.
- BRUSAFERRI, I.F. & CANDELISE, L. - Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **J. Neurol.**, **247**:435-42, 2000.
- CALLEGARO, D. – Contribuição ao estudo clínico evolutivo da esclerose múltipla: análise de 120 pacientes. Dissertação. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1989.
- CALLEGARO, D.; DE LOLIO, L.A.; RADVANY, J.; TILBERY, C.P.; MENDONÇA, R.A.; MELO, A.C.P. - Prevalence of multiple sclerosis in city of São Paulo, Brazil in 1990. **Neuroepidemiology**, **11**:11-14, 1992.
- CALLEGARO, D.; GOLDBAUM, M.; MORAIS, L.; TILBERY, C.P.; MOREIRA, M.A.; GABBAI, A.A.; SCAFF, M. - The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol. Scand.**, **104**:208-13, 2001.
- CARDOSO, E.; FUKUDA, T.; PEREIRA, J.; SEIXAS, J.; MIRANDA, R.; RODRIGUES, B.; SABACK, T.; ANDRADE, R.; CARDOSO, G.; MARTINEZ, R.; AVENA, J.; MELO, A. – Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **64**:727-30, 2006.
- CHAMPIONS STUDY GROUP - IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. **Neurology**, **66**:678-84, 2006.
- CLARK, V.A.; DETELS, R.; VISSCHER, BR; VALDIVIEZO, N.L.; MALMGREN, R.M.; DUDLEY, J.P. - Factors associated with a malignant or benign course of multiple sclerosis. **J.A.M.A.**, **248** :856-60, 1982.
- CLERICO, M.; FAGGIANO, F.; PALACE, J.; RICE, G.; TINTORÉ, M.; DURELLI, L. – Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis (review). **Cochrane Database Syst. Rev.**, **2**:CD005278, 2008.
- COMI, G.; FILIPPI, M.; BARKHOF, F.; DURELLI, L.; EDAN, G.; FERNÁNDEZ, O.; HARTUNG, H-P.; SEELDRAYERS, P.; SØRENSEN, P.S.; ROVARIS, M.; MARTINELLI, V.; HOMMES, O.R.; EARLY TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS GROUP. – Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. **Lancet**, **357**:1576-82, 2001.

- COMI, G.; CARRÁ A.; FAZEKAS, F.; RIECKMANN, P.; BAJENARU, O.; HILLERT, J.; ELOVAARA, I.; YOUNG, C.; WYNN, D.; KING, J.; LUBETZKI, C.; HARTUNG, H-P.; MYHR, K-M.; MONTALBAN, X.; KOMOLY, S.; FILIPPI, M.; PRECISE STUDY GROUP – Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome: subgroup analyses. **Mult. Scler.**,**14**:S38, 2008.
- COMPSTON, A.; WEKERLE, H.; McDONALD, I. – The origins of multiple sclerosis: a synthesis. In: COMPSTON, A.; CONFAVREUX, C.; LASSMAN, H.; McDONALD, I.; MILLER, D.; NOSEWORTHY, J.; SMITH, K.; WEKERLE, H. - **McAlpine's Multiple Sclerosis**, Fourth edition, New York, Churchill Livingstone, 2006, 273-284.
- CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; MOREAU, T.; ADELEINE, P. – Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**,**343**:1430-8, 2000.
- CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; ADELEINE, P. – Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. **Brain**,**126**:770-82, 2003.
- CONFAVREUX, C. & COMPSTON, A. – The natural history of multiple sclerosis. In: COMPSTON, A.; CONFAVREUX, C.; LASSMAN, H.; McDONALD, I.; MILLER, D.; NOSEWORTHY, J.; SMITH, K.; WEKERLE, H. - **McAlpine's Multiple Sclerosis**, Fourth edition, New York, Churchill Livingstone, 2006, 183-272.
- COSTELLO, F.; COUPLAND, S.; HODGE, W.; LORELLO, G.R.; KOROLUK, J.; PAN, Y.I.; FREEDMAN, M.S.; ZACKON, D.H.; KARDON, R.H. – Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. **Ann. Neurol.**,**59**:963-9, 2006.
- COSTELLO, F.; HODGE, W.; PAN, Y.I.; EGGENBERGER, E.; COUPLAND, S.; KARDON, R.H. – Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. **Mult. Scler.**,**14**:893-905, 2008.
- COTTRELL, D.A.; KREMENCHUTZKY, M.; RICE, G.P.A.; KOOPMAN, W.J.; HADER, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. **Brain**,**122**:625-39, 1999.
- COX, T.A.; THOMPSON, H.S.; HAYREH, S.S.; SNYDER, J.E. – Visual evoked potentials and papillary signs. A comparison in optic nerve disease. **Arch. Ophthalmol.**,**100**:1603-7, 1982.
- DANTAS, A.M. & ZANGALLI, A.L. – Semiologia do sistema visual aferente. In: DANTAS, A.M. & ZANGALLI, A.L. – **Neuro-oftalmologia**, 1ª ed., Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica, 1999, 488p.

- DETELS, R.; CLARK, V.A.; VALDIVIEZO, N.L.; VISSCHER, B.R.; MALMGREN, R.M.; DUDLEY, J.P. - Factors associated with a rapid course of multiple sclerosis. **Arch. Neurol.**,**39**:337-41, 1982.
- DRUSCHKY, A.; HECKMANN, J.G.; CLAUS, D.; KATALINIC, A.; DRUSCHKY, K.F.; NEUNDÖRFER, B. – Progression of optic neuritis to multiple sclerosis: an 8-year follow-up study. *Clin. Neurol. Neurosurg.*,**101**:189-92, 1999.
- EBERS, G.C.; SADOVNICK, A.D. – The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. **Neuroepidemiology**,**12**:1-5, 1993.
- ERIKSSON, M.; ANDERSEN, O.; RUNMARKER, B. – Long-term follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, **9**:260-74, 2003.
- FAZEKAS, F.; DEISENHAMMER, F.; STRASSER-FUCHS, S.; NAHLER, G.; MAMOLI, B. - Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Lancet**,**349**:589-93, 1997.
- FERGUSON, B.; MATYSZUK, M.K.; ESIRI, M.M.; PERRY, V.H. - Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. **Brain**, **120**:393-9, 1997.
- FERREIRA, M.L.; MACHADO, M.I.; VILELA, M.L.; GUEDES, M.J.; ATAÍDE-JR, L.; SANTOS, S.; LAURENTINO, S.G. - Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de Referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq. Neuropsiquiatr.*,**62**:1027-32, 2004.
- FISHER, J.B.; JACOBS, D.A.; MARKOWITZ, C.E.; GALETTA, S.L.; VOLPE, N.J.; NANO-SCHIAVI, M.L.; BAIER, M.L.; FROHMAN, E.M.; WINSLOW, H.; FROHMAN, T.C.; CALABRESI, P.A.; MAGUIRE, M.G.; CUTTER, G.R.; BALCER, L.J. – Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. **Ophthalmology**,**113**:324-32, 2006.
- FRAGOSO, Y.D. & FIORE, A.P.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.**,**63(3-B)**:741-4, 2005.
- FRANCIS, D.A.; COMPSTON, D.A.S.; BATCHELOR, J.R.; McDONALD, W.I. - A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**,**50**:758-65, 1987.
- FRISEN, L. & HOYT, W.F. – Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis: fundoscopic identification in patients with and without visual complaints. **Arch. Ophthalmol.**,**92**:91-7, 1974.

- FRITH, J.A.; MCLEOD, J.G.; HELY, M. – Acute optic neuritis in Australia: a 13 year prospective study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **68**:246, 2000.
- FROHMAN, E.M.; FROHMAN, T.C.; ZEE, D.S.; McCOLL, R.; GALETTA, S. – The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. **Lancet Neurol.**, **4**:111-21, 2005.
- FROHMAN, E.M.; HAVRDOVA, E.; LUBLIN, F.; BARKHOF, F.; ACHIRON, A.; SHARIEF, M.K.; STUVE, O.; RACKE, M.K.; STEINMAN, L.; WEINER, H.; OLEK, M.; ZIVADINOV, R.; CORBOY, J.; RAINE, C.; CUTTER, G.; RICHERT, J.; FILIPPI, M. – Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. **Arch. Neurol.**, **63**:614-9, 2006.
- GAMA, P.D.; TRIGO, L.X.; ANDRADE, C.R.R.; SALA, C.R. – Epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Sorocaba, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **62(Supl 1)**:13, 2004.
- GUY, J.; MAO, J.; BIDGOOD, W.D. Jr.; MANCUSO, A.; QUISLING, R.G. - Enhancement and demyelination of the intraorbital optic nerve. Fat suppression magnetic resonance imaging. **Ophthalmology**, **99**:713-9, 1992.
- GHEZZI, A.; MARTINELLI, V.; TORRI, V.; ZAFFARONI, M.; RODEGHER, M.; COMI, G.; ZIBETTI, A.; CANAL, N. – Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. **J. Neurol.**, **246**:770-5, 1999.
- GOODIN, D.S.; FROHMAN, E.M.; GARMANY JR, G.P.; HALPER, J.; LIKOSKY, W.H.; LUBLIN, F.D.; SILBERBERG, D.H.; STUART, W.H.; VAN DEN NOORT, S. - Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. **Neurology**, **58**:169-78, 2002.
- GRAY, O.; McDONNELL, G.V.; FORBES, R.B. – Intravenous immunoglobulin for multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, **4**:CD002936, 2003.
- GRONSETH, G.S. & ASHMAN, E.J. - Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, **54**:1720-5, 2000.
- HALLIDAY, A.M.; McDONALD, W.I.; MUSHIN, J. – Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. **Br. Med. J.**, **4**:661-4, 1973.
- HALLIDAY, A.M. - **Evoked potentials in clinical testing**. Second Edition. London: Churchill Livingstone, 1993.
- HAMMOND, S.R.; MCLEOD, J.G.; MACASKILL, P.; ENGLISH, D.R. – Multiple sclerosis in Australia: prognostic factors. **J. Clin. Neurosci.**, **7**:16-19, 2000.

- HARTUNG, H.P. - Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. **Curr. Opin. Neurol.**, **8**:191-9, 1995.
- HAWKINS, S.A.; MCDONNELL, G.V. - Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow-up, and assessment of prognostic factors. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, **67**:148-52, 1999.
- HERNÁNDEZ, M.; APONTE, M.; MUCI-MENDONZA, R.; RAMELLA M. – Neuritis óptica desmielinizante primaria: análisis de una experiencia con 209 pacientes atendidos en la unidad de neuro-oftalmología del Hospital Vargas de Caracas (1980-2001). **Salus. Militiae.**,**30**:2-20, 2005.
- HICKMAN, S.J.; KAPOOR, R.; JONES, S.J.; ALTMANN, D.R.; PLANT, G.T.; MILLER, D.H. – Corticosteroids do not prevent optic nerve atrophy following optic neuritis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**,**74**:1139-41, 2003.
- HILLERT, J.; KÄLL, T.B.; OLERUP, O.; SÖDERSTRÖM, M. – Distribution of HLA-Dw2 in optic neuritis and multiple sclerosis indicates heterogeneity. **Acta Neurol. Scand.**,**94**:161-6, 1996.
- HUTCHINSON, W.M. – Acute optic neuritis and the prognosis for multiple sclerosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**,**39**:283-9, 1976.
- JACOBS, L.D.; COOKFAIR, D.L.; RUDICK, R.A.; HERNDON, R.M.; RICHERT, J.R.; SALAZAR, A.M.; FISCHER, J.S.; GOODKIN, D.E.; GRANGER, C.V.; SIMON, J.H.; ALAM, J.J.; BARTOSZAK, D.M.; BOURDETTE, D.N.; BRAIMAN, J.; BROWNSCHIEDLE, C.M.; COATS, M.E.; COHAN, S.L.; DOUGHERTY, D.S.; KINKEL, R.P.; MASS, M.K.; MUNSCHAUER, F.E. 3RD; PRIORE, R.L.; PULLICINO, P.M.; SCHEROKMAN, B.J.; WHITHAM, R.H.D.; HE, M.S.; COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (MSCRG). - Intramuscular Interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, **1996**;39:285-94.
- JACOBS, L.D.; KABA, S.E.; MILLER, C.M.; PRIORE, R.L.; BROWNSCHIEDLE, C.M. – Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. **Ann. Neurol.**,**41**:392-8, 1997.
- JACOBS, L.D.; BECK, R.W.; SIMON, J.H.; KINKEL, R.P.; BROWNSCHIEDLE, C.M.; MURRAY, T.J.; SIMONIAN, N.A.; SLASOR, P.J.; SANDROCK, A.W.; CHAMPS STUDY GROUP – Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**,**343**:898-904, 2000.
- JACOBSON, D.M.; THOMPSON, H.S.; CORBETT, J.J. – Optic neuritis in the elderly: prognosis for visual recovery and long-term follow-up. **Neurology**,**38**:1834-7, 1988.

- JACOBSON, D.M. – Optic neuritis. In: ROLAK, LOREN & HARATI, YADOLLAH. **Neuroimmunology for the clinician**, 1 ed. United States of America: Butterworth-Heinemann, 1997. Cap 6, p. 133-54.
- JIN, Y.P.; PEDRO-CUESTA, J.; SÖDERSTRÖM, M.; STAWIARZ, L.; LINK, H. – Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995. I. Age, sex, birth and ethnic-group related patters. **J. Neurol. Sci.**, **159**:107-114, 1998.
- JOHN, G.R.; SHANKAR, S.L.; SHAFIT-ZAGARDO, B.; MASSIMI, A.; LEE, S.C.; RAINE, C.S.; BROSANAN, C.F. - Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. *Nat. Med.*,**8**:1115-21, 2002.
- JOHNSON, K.P.; BROOKS, B.R.; COHEN, J.A.; FORD, C.C.; GOLDSTEIN, J.; LISAK, R.P.; MYERS, L.W.; PANITCH, H.S.; ROSE, J.W.; SCHIFFER, R.B.; VOLLMER, T.; WEINER, L.P.; WOLINSKY, J.S.; COPOLYMER, 1 MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. - Extended use of glatiramer acetate (copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. **Neurology**, **50**:701-8, 1998.
- KANTARCI, O.; SIVA, A.; ERAKSOY, M.; KARABUDAK, R.; SÜTLAS, N.; AGAOGLU, J.; TURAN, F.; OZMENOGLU, M.; TOGRUL, E.; DEMIRKIRAN, M. - Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). **Neurology**,**51**: 765-72, 1998.
- KANTARCI, O.H. & WEINSHENKER, B.G. - Natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.*,**23**:17-38, 2005.
- KAPPOR, R.; MILLER, D.H.; JONES, S.J.; PLANT, G.T.; BRUSA, A.; GASS, A.; HAWKINS, C.P.; PAGE, R.; WOOD, N.W.; COMPSTON, D.A.; MOSELEY, I.F.; McDONALD, W.I. – Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis. **Neurology**,**50**:230-7, 1998.
- KAPPOS, L.; POLMAN, C.H.; FREEDMAN, M.S.; EDAN, G.; HARTUNG, H.P.; MILLER, D.H.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; BAUER, L.; JAKOBS, P.; POHL, C.; SANDBRINK, R.; BENEFIT STUDY GROUP. - Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. **Neurology**,**67**:1242-9, 2006.
- KAPPOS, L.; FREEDMAN, M.S.; POLMAN, C.H.; EDAN, G.; HARTUNG, H.P.; MILLER, D.H.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; RADÜ, E-W.; BAUER, L.; DAHMS, S.; LANIUS, V.; POHL, C.; SANDBRINK, R.; BENEFIT STUDY GROUP. - Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. **Lancet**,**370**:389-97, 2007.

- KAUFMAN, D.I.; TROBE, J.D.; EGGENBERGER, E.R.; WHITAKER, J.N. – Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54:2039-44, 2000.
- KORTEWEG, T.; TINTORÉ, M.; UITDEHAAG, B.; ROVIRA, A.; FREDERIKSEN, J.; MILLER, D.; FERNANDO, K.; FILIPPI, M.; AGOSTA, F.; ROCCA, M.; FAZEKAS, F.; ENZINGER, C.; MATTHEWS, P.; PARRY, A.; POLMAN, C.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F. – MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol.*, 5:221-7, 2006.
- KURTZKE, J.F. - A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, (Minneapolis) 5:580-3, 1955.
- KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; AUTH, T.L.; KURLAND, L.T.; NEFZGER, M.D. – Studies on natural history of multiple sclerosis. 4: Clinical features of the onset bout. *Acta Neurol. Scand.*, 44:467-99, 1968.
- KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; NEFZGER, M.D.; AUTH, T.L.; KURLAND, L.T. – Studies on natural history of multiple sclerosis. 5: Long-term survival in young men. *Arch. Neurol.*, 22:215-25, 1970.
- KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; AUTH, T.L.; KURLAND, L.T.; NEFZGER, M.D. – Studies on natural history of multiple sclerosis. 7: Correlates of clinical changes in an early bout. *Acta Neurol. Scand.*, 49:379-95, 1973.
- KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; KURLAND, L.T.; AUTH, T.L. – Studies on natural history of multiple sclerosis. 8: Early prognostic features of the later course of the illness. *J. Chron. Dis.*, 30:819-30, 1977.
- KURTZKE, J.F. - Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33:1444-52, 1983.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.I.V. – The risk of multiple sclerosis developing in patients with isolated idiopathic optic neuritis in Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 49:377-83, 1991.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.I.V. – Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? *Arq. Neuropsiquiatr.*, 50:419-25, 1992.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; PEREIRA, F.M.; VELOSO, E.D. – Caracterização etiológica e clínica das neurites ópticas infecciosas. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 55:237-48, 1997.
- LANA-PEIXOTO, M.A. – Neurite óptica. In: ÓREFICE, FERNANDO. **Uveíte: Clínica & Cirúrgica: Atlas & Texto**, 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2000. Cap. 57, p. 1029-1056.

- LANA-PEIXOTO, M.A. & ANDRADE, G.C. – The clinical profile of childhood optic neuritis. **Arq. Neuropsiquiatr.**,**59**:311-7, 2001.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; CALLEGARO, D.; MOREIRA, M.A.; CAMPOS, G.B.; MARCHIORI, P.E.; GABBAI, A.A.; BACHESCHI, L.A.; ARRUDA, W.O.; GAMA, P.D.; MELO, A.S.; ROCHA, F.C.G.; LINO, A.M.M.; FERREIRA, M.L.B.; ATAÍDE Jr, L. - Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose múltipla. III. Diretrizes baseadas em evidências e recomendações. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **60**:881-6, 2002a.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; CALLEGARO, D.; MOREIRA, M.A.; GAMA, P.D.; ROCHA, F.C. – The natural history of multiple sclerosis in Brazil. *Mult. Scler.*,**8**(Suppl.1):S125-6, 2002b.
- LANA-PEIXOTO, M.A.; FROTA, E.; CAMPOS, G.B.; BOTELHO, C.M.; ARAGÃO, A.L. - The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Mult. Scler.**, **8**(Suppl 1):S38, 2002c.
- LANA-PEIXOTO, M.A. – Devic's neuromyelitis optica. A critical review. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **66**:120-38, 2008.
- LEIBOWITZ, U.; ALTER, M. – Optic nerve involvement as initial manifestation of multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**,**44**:70-80, 1968.
- LEIBOWITZ, U.; ALTER, M. – Clinical factors associated with increased disability in multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**,**46**:53-70, 1970.
- LEIBOWITZ, U.; ALTER, M. – **Multiple sclerosis: Clues to its cause.** Amsterdam: North Holland, 1973.
- LEIBOWITZ, U.; ALTER, M.; HALPERN, L. – Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. III. Clinical course and prognosis related to age at onset. **Neurology**,**14**:926-32, 1964a.
- LEIBOWITZ, U.; HALPERN, L.; ALTER, M. – Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. I. A clinical analysis based on a country-wide. **Arch. Neurol.**,**10**:502-12, 1964b.
- LENNON, V.A.; WINGERCHUK, D.M.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, B.G. – A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. **Lancet.**,**364**:2106-12, 2004.
- LUBLIN, F.D. & REINGOLD, S.C. - Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. **Neurology**, **46**:907-11, 1996.
- LUCCHINETTI, C.F.; KIERS, L.; O'DUFFY, A.; GOMEZ, M.R.; CROSS, S.; LEAVITT, J.A.; O'BRIEN, P.; RODRIGUEZ, M. – Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. **Neurology**,**49**:1413-8, 1997.

- LUCCHINETTI, C.F.; BRUCK, W.; PARISI, J.; SCHEITHAUER, B.; RODRIGUEZ, M.; LASSMANN, H. - Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. **Ann. Neurol.**,**47**:707-17, 2000.
- LUDWIN, S.K. - The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**,**65**:305-18, 2006.
- MATIELLO, M.; LENNON, V.A.; JACOB, A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WINGERCHUK, D.M.; WEINSHENKER, B.G. – NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. **Neurology**,**70**:2197-2200, 2008.
- MAYR, W.T.; PITTOCK, S.J.; McCLELLAND, R.L.; JORGENSEN, N.W.; NOSEWORTHY, J.H.; RODRIGUEZ, M. – Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted Country, Minnesota, 1985-2000. **Neurology**,**61**:1373-7, 2003.
- 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**, **84**:186-203, 1961.
- McALPINE, D.; LUMSDEN, C.E.; ACHESON, E.D. – Multiple sclerosis: a reappraisal. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972.
- McDONALD, W.I. & HALLIDAY, A.M. – Diagnosis and classification of multiple sclerosis (review). **Br. Med. Bull.**,**33**:4-9, 1977.
- McDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DER NOORT, S.; WEINSHENKER, B.Y.; WOLINSKY, J.S. - Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel in the diagnosis of multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, **50**:121-7, 2001.
- MIDGARD, R.; ALBREKTSSEN, G.; RIISE, T.; KVALE, G.; NYLAND, H.I. – Prognostic factors for survival in multiple sclerosis: a longitudinal, population-based study in More and Romsdal, Norway. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, **58**:417-21, 1995.
- MILLER, D.; BARKHOFF F.; MONTALBAN, X.; THOMPSON, A.; FILIPPI, M. – Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. **Lancet Neurol.**,**4**:281-8, 2005.
- MILLER, D.H.; HORNABROOK, P.W.; PURDIE, G. - The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**,**55**: 341-6, 1992.
- MILLER, D.H.; WEINSHENKER, B.G.; FILIPPI, M.; BANWELL, B.L.; COHEN, J.A.; FREEDMAN, M.S.; GALETTA, S.L.; HUTCHINSON, M.; JOHNSON, R.T.; KAPPOS,

- L.; KIRA, J.; LUBLIN, F.D.; McFARLAND, H.F.; MONTALBAN, X.; PANITCH, H.; RICHERT, J.R.; REINGOLD, S.C.; POLMAN, C.H. - Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. **Mult. Scler.**,**14**:1157-74, 2008.
- MOREIRA, M.A.; FELIPE, E.; MENDES, M.F.; TILBERY, C.P. - Esclerose múltipla: Estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **58**:460-6, 2000.
- MOREIRA, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.A.; CALLEGARO, C.; HAUSSEN, S.R.; GAMA, P.D.; GABBAI, A.A.; ROCHA, F.C.G.; LINO, A.M.M. - Consenso expandido do BCTRIMS para o tratamento da esclerose múltipla. II. As evidências para o uso de glicocorticóides e imunomoduladores. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **60**:875-80, 2002a.
- MOREIRA, M.A.; TILBERY, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.A.; MENDES, M.F.; KAIMEN-MACIEL, D.R.; CALLEGARO, D. – Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. **Rev. Neurol.**,**34**:378-83, 2002b.
- MOREIRA, M.A.; SOUZA, A.L.S.; LANA-PEIXOTO, M.A.; TEIXEIRA, M.M.; TEIXEIRA, A.L. – Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**,**39**:441-5, 2006a.
- MOREIRA, M.A.; TILBERY, C.P.; MONTEIRO, L.P.; TEIXEIRA, M.M.; TEIXEIRA, A.L. – Effect of the treatment with methylprednisolone on the cerebrospinal fluid and serum levels of CCL2 and CXCL10 chemokines in patients with active multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**,**114**:109-13, 2006b.
- MORRISSEY, S.P.; MILLER, D.H.; KENDALL, B.E.; KINGSLEY, D.P.; KELLY, M.A.; FRANCIS, D.A.; MacMANUS, D.G.; McDONALD, W.I. - The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. **Brain**,**116**:135-46, 1993.
- MÜLLER, R. – Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology: course and prognosis. **Acta Med. Scand.**,**222(Suppl)**:1-214, 1949.
- MÜLLER, R. – Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. **Arch. Neurol. Psychiatry**,**66**: 561-70, 1951.
- MYHR, K.M.; RIISE, T.; VEDELER, C.; NORTVEDT, M.W.; GRØNNING, R.; MIDGARD, R.; NYLAND, H.I. - Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. **Mult. Scler.**,**7**:59-65, 2001.
- NILSSON, P.; LARSSON, E.M.; MALY-SUNDGREN, P.; PERFECT, R.; SANDBERG-WOLLHEIM, M. – Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. **J. Neurol.**,**252**:396-402, 2005.

- NILSSON, P.; RORSMAN, I.; LARSSON, E.M.; NORRVING, B.; SANDBERG-WOLLHEIM, M. – Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. **Mult. Scler.**,**14**:913-8, 2008.
- OLIVEIRA, E.M.L.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.A. - Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no ambulatório de neurologia UNIFESP-EPM. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **57**:51-5, 1999.
- OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. The clinical profile of acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Arch. Ophthalmol.**,**109**:1673-8, 1991.
- OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. The 5-year risk of MS after optic neuritis: the experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Neurology**, **49**:1404-13, 1997.
- O'RIORDAN, J.I.; THOMPSON, A.J.; KINGSLEY, D.P.; MacMANUS, D.G.; KENDALL, B.E.; RUDGE, P.; McDONALD, W.I.; MILLER, D.H. – The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. **Brain**, **121**:495-503, 1998.
- PAPAI-ALVARENGA, R.M.; SANTOS, C.M.M.; ABREU, J.S.; SIQUEIRA, H.; CAMARGO, S.M.; ALMEIDA, A.M. - Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. Análise das manifestações neurológicas em 291 surtos de 88 pacientes. **Rev. Bras. Neurol.**, **31**:75-87, 1995.
- PAPAI-ALVARENGA, R.M.; CARELLOS, S.C.; ALVARENGA, M.P.; HOLANDER C.; BICHARA, R.P.; THULER, L.C.S. – Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. **Arch. Ophthalmol.**,**126**:12-16, 2008.
- PARINAUD, H. – Troubles oculaires de la sclérose en plaques. **J. Santé Publique**,**3**:3-5, 1884.
- PARISI, V.; MANNI, G.; SPADARO, M.; COLACINO, G.; RESTUCCIA, R.; MARCHI, S.; BUCCI, M.G.; PIERELLI, F. – Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**,**40**:2520-7, 1999.
- PATY, D.W.; POSER, C. – **The diagnosis of multiple sclerosis**. New York: Thieme-Stratton, 1984.
- PELAYO, R.; TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; RIO, J.; NOS, C.; GRIVÉ, E.; TÉLLEZ, N.; COMABELLA, M.; MONTALBAN, X. – Polyregional and hemispheric syndromes: a study of these uncommon first attacks in a CIS cohort. **Mult. Scler.**,**13**:731-6, 2007.
- PERCY, A.K.; NOBREGA, F.T.; KURLAND, L.T. – Optic neuritis and multiple sclerosis. An epidemiological study. **Arch. Ophthalmol.**,**87**:135-9, 1972.

- PERKIN, G.D. & ROSE, F.C. – **Optic neuritis and its differential diagnosis**. Oxford: Oxford University Press, 1979.
- PHADKE, J.G. – Survival patterns and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**,**50**:523-31, 1987.
- PHADKE, J.G. – Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. **Brain**,**113**: 1597-1628, 1990.
- PIRKO, I.; BLAUWET, L.K.; LESNICK, T.G.; WEINSHENKER, B.G. – The natural history of recurrent optic neuritis. **Arch. Neurol.**,**61**:1401-5, 2004.
- POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.P.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; METZ, L.M.; McFARLAND, H.F.; O'CONNOR, P.W.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WEINSHENKER, B.G.; WOLINSKY, J.S. - Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". **Ann. Neurol.**,**58**:840-6, 2005.
- POLMAN, C.H.; O'CONNOR, P.W.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; MILLER, D.H.; PHILLIPS, J.T.; LUBLIN, F.D.; GIOVANNONI, G.; WAJGT, A.; TOAL, M.; LYNN, F.; PANZARA, M.A.; SANDROCK, A.W.; AFFIRM STUDY – A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, **354**:899-910, 2006.
- POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, G.C.; JOHNSON, K.P.; SIBLEY, W.A.; SILBERBERG, D.H.; TOURTELLOTTE, W.W. - New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann. Neurol.**, **13**:227-31, 1983.
- POSER, C.M. - Pathogenesis of multiple sclerosis. A critical reappraisal. **Acta Neuropathol.**, **71**:1-10, 1986.
- POSER, C.M. - The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. **Ann. Neurol.**, **36**: S180-93, 1994.
- POSER, S. – Multiple sclerosis. Schriftenreihe Neurologie, Vol. 20. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
- POSER, S.; BAUER, H.J.; POSER, W. – Prognosis of multiple sclerosis: results from an epidemiological area in Germany. **Acta Neurol. Scand.**,**65**:347-54, 1982.
- PRISMS (Prevention of relapses and disability by interferon beta 1a SC in multiple sclerosis Group) – Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Lancet**, **352**:1498-1510, 1998.

- PULICKEN, M.; GORDON-LIPKIN, E.; BALCER, L.J.; FROHMAN, E.; CUTTER, G.; CALABRESI, P.A. – Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. **Neurology**,**69**:2085-92, 2007.
- RENOUX, C.; VUKUSIC, S.; MIKAELOFF, Y.; EDAN, G.; CLANET, M.; DUBOIS, B.; DEBOUVERIE, M.; BROCHET, B.; LEBRUN-FRENAY, C.; PELLETIER, J.; MOREAU, T.; LUBETZKI, C.; VERMERSCH, P.; ROULLET, E.; MAGY, L.; TARDIEU, M.; SUISSA, S.; CONFAVREUX, C.; KIDMUS STUDY GROUP. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. **N. Engl. J. Med.**,**356**:2603-13, 2007.
- RIISE, T.; GRONNING, M.; FERNÁNDEZ, O.; LAUER, K.; MIDGARD, R.; MINDERHOUD, J.M.; NYLAND, H.; PÁLFFY, G.; POSER, S.; AARLI, J.A. - Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. **Acta Neurol. Scand.**,**85**:212-8, 1992.
- ROCHA, F.C.; HERRERA, L.C.; MORALES, R.R. - Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil – a population study. **Mult Scler**, **8**(Suppl 1):S41, 2002.
- RODRIGUEZ, M.; SIVA, A.; CROSS, S.A.; O'BRIEN, P.C.; KURLAND, L.T. - Optic neuritis: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. **Neurology**, **45**:244-50, 1995.
- ROLAK, L.A.; BECK, R.W.; PATY, D.W.; TOURTELLOTTE, W.W.; WHITAKER, J.N.; RUDICK, R.A. – Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. **Neurology**,**46**:368-72, 1996.
- ROSE, A.S.; ELLISON, G.W.; MYERS, L.W.; TOURTELLOTTE, W.W. – Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. **Neurology**,**26**:20-22, 1976.
- RUBIERA, M.; RÍO, J.; TINTORÉ, M.; NOS, C.; ROVIRA, A.; TÉLLEZ, N.; MONTALBAN, X. – Neuromyelitis optica diagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. **Neurology**, **66**:1568-70, 2006.
- RUDICK, R.A.; STUART, W.H.; CALABRESI, P.A.; CONFAVREUX, C.; GALETTA, S.L.; RADUE, E.W.; LUBLIN, F.D.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; WYNN, D.R.; LYNN, F.; PANZARA, M.A.; SANDROCK, A.W.; SENTINEL STUDY - Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**,**354**:911-923, 2006.
- RUNMARKER, B. & ANDERSEN, O. – Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. **Brain**, **116**:117-34, 1993.
- SADOVNICK, A.D.; EBERS, G.C. – Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. **Can. J. Neurol. Sci.**,**20**:17-29, 1993.
- SANDBERG-WOLLHEIM, M.; BYNKE, H.; CRONQVIST, S; HOLTAS, S.; PLATZ, P.; RYDER, L.P. - A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. **Ann. Neurol.**,**27**:386-93, 1990.

- SCHOLL, G.B.; SONG, H.S.; WRAY S.H. – Uhthoff's symptom in optic neuritis: relationship to magnetic resonance imaging and development of multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**,**30**:180-4, 1991.
- SCHUMACHER, G.A.; BEEBE, G.W.; KIBLER, R.F.; KURLAND, L.T.; KURTZKE, J.F.; McDOWELL, F.; NAGLER, B.; SIBLEY, W.A.; TOURTELLOTTE, W.W.; WILLMON, T.L. – Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**,**122**:552-68, 1965.
- SHARRACK, B. & HUGHES, R.A. - Clinical scales for multiple sclerosis. **J.Neurol.Sci.**,**135**:1-9, 1996.
- SIBINELLI, M.A.M.F.; COHEN, R.; RAMALHO, A.M.; TILBERY, C.P.; LAKE, J.C. - Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo. **Arq. Bras. Oftal.**,**63**:287-91, 2000.
- SISTO, D.; TROJANO, M.; VETRUGNO, M.; TRABUCCO, T.; ILICETO, G.; SBORGIA, C. – Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**,**46**:1264-8, 2005.
- SWANTON, J.K.; FERNANDO, K.; DALTON, C.M.; MISZKIEL, K.A.; THOMPSON, A.J.; PLANT, G.T.; MILLER, D.H. – Is the frequency of abnormalities on magnetic resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, **77**:1070-2, 2006a.
- SWANTON, J.K.; FERNANDO, K.; DALTON, C.M.; MISZKIEL, K.A.; THOMPSON, A.J.; PLANT, G.T.; MILLER, D.H. – Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, **77**:830-3, 2006b.
- SWANTON, J.K.; ROVIRA, A.; TINTORÉ, M.; ALTMANN, D.R.; BARKHOFF, F.; FILLIPI, M.; HUERGA, E.; MISZKIEL, K.A.; PLANT, G.T.; POLMAN, C.; ROVARIS, M.; THOMPSON, A.J.; MONTALBAN, X.; MILLER, D.H. – MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. **Lancet Neurol.**, **6**:677-86, 2007.
- TAKAHASHI, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; MISU, T.; MIYAZAWA, I.; NAKAMURA, M.; WATANABE, S.; SHIGA, Y.; KANAOKA, C.; FUJIMORI, J.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. – Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of neuromyelitis optica: a study on antibody titre. *Brain*, **130**:1235-43, 2007.
- THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, **43**:655-61, 1993.

- THE OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial follow-up. **Arch. Neurol.**,**65**:727-32, 2008.
- THROWER, B.W. – Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. **Neurology**,**68**(Suppl 4):S12-15, 2007.
- TILBERY, C.P.; FELIPE, E.; BALDAUF, C.M.; PERES, M.F.P. ; Esclerose múltipla: Análise clínica e evolutiva em 214 casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **53**:203-207, 1995.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; MARTÍNEZ, M.J.; RIO, J.; DÍAZ-VILLOSLADA, P.; BRIEVA, L.; BORRAS, C.; GRIVÉ, E.; CAPELLADES. J.; MONTALBAN. X. - Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Am. J. Neuroradiol.**, **21**:702-6, 2000.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; BRIEVA, L.; GRIVÉ, E.; JARDÍ, R.; BORRÁS, C.; MONTALBAN, X. - Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MRI criteria to predict conversion to CDMS. **Mult. Scler.**,**7**:359-63, 2001.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; RÍO, J.; NOS, C.; GRIVÉ, E.; SATRE-GARRIGA, J.; PERICOT, I.; SÁNCHEZ, E.; COMABELLA, M.; MONTALBAN, X. – New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. **Neurology**,**60**:27-30, 2003.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; RIO, J.; NOS, C.; GRIVÉ, E.; TÉLLEZ, N.; PELAYO, R.; COMABELLA, M.; MONTALBAN, X. – Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? **Ann. Neurol.**,**57**:210-5, 2005.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; RÍO, J.; NOS, C.; GRIVÉ, E.; TÉLLEZ, N.; PELAYO, R.; COMABELLA, M.; SASTRE-GARRIGA, J.; MONTALBAN, X. – Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. **Neurology**,**67**:968-72, 2006.
- TINTORÉ, M.; ROVIRA, A.; RÍO, J.; TUR, C.; PELAYO, R.; NOS, C.; TÉLLEZ, N.; PERKAL, H.; COMABELLA, M.; SASTRE-GARRIGA, J.; MONTALBAN, X. – Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? **Neurology**,**70**:1079-83, 2008.
- TRAPP, B.D.; PETERSON, J.P.; RANSOHOFF, R.M.; RUDICK, R.; MORK, S.; BO, L. - Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, **338**:278-85, 1998.
- TREMLETT, H.L.; LUSCOMBE, D.K.; WILES, C.M. - Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, **65**:362-5, 1998.

- TRIP, S.A.; SCHLOTTMANN, P.G.; JONES, S.J.; ALTMANN, D.R.; GARWAY-HEATH, D.F.; THOMPSON, A.J.; PLANT, G.T.; MILLER, D.H. – Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. **Ann. Neurol.**,**58**:383-91, 2005.
- TROBE, J.D.; BECK, R.W.; MOKE, P.S.; CLEARY, P.A. – Contrast sensitivity and other vision tests in the Optic Neuritis Treatment Trial. **Am. J. Ophthalmol.**,**121**:547-53, 1996.
- TROJANO, M.; AVOLIO, C.; MANZANI, C.; CALO, A.; De ROBERTIS, F.; SERIO, G.; Multivariate analyses of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,**58**:300-6, 1995.
- TROJANO, M.; PELLEGRINI, F.; FUIANI, A.; PAOLICELLI, D.; ZIPOLI, V.; ZIMATORE, G.B.; DI MONTE, E.; PORTACCIO, E.; LEPORE, V.; LIVREA, P.; AMATO, M.P. – New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**,**61**:300-6, 2007.
- UHTHOFF, W. – Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. **Arch. Psychiatr. Nervenkrankheiten.**, **21**:55-116, 1890.
- VEDULA, S.S.; BRODNEY-FOLSE, S.; GAL, R.L.; BECK, R. – Corticosteroids for treating optic neuritis. **Cochrane Database Syst. Rev.**,**(1)**:CD001430, 2007.
- VETERANS ADMINISTRATION MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Isoniazid in treatment of multiple sclerosis. **J. Am. Med. Assoc.**,**163**:168-72, 1957.
- VISSCHER, B.R.; LIU, K.S.; CLARK, V.A.; DETELS, R.; MALMGREN, R.M.; DUDLEY, J.P. - Onset symptoms as predictors of mortality and disability in multiple sclerosis. **Acta Neurol. Scand.**,**70**:321-328, 1984.
- VUKUSIC, S. & CONFAVREUX, C. – Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. **Curr. Opin. Neurol.**,**20**:269-74, 2007.
- WAKAKURA, M.; MASHIMO, K.; OONO, S.; MATSUI, Y.; TABUCHI, A.; KANI, K.; SHIKISHIMA, K.; KAWAI, K.; NAKAO, Y.; TAZAWA, Y.; KIYOSAWA, M.; ABE, H.; OHBA, N.; YAGO, K.; MAEDA, S.; SUGITA, M.; ISHIKAWA, S. – Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). **Jpn. J. Ophthalmol.**,**43**:133-8, 1999.
- WEINSHENKER, B.G.; BASS, B.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. - The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. **Brain**, **112**:133-46, 1989a.
- WEINSHENKER, B.G.; BASS, B.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. - The natural history of multiple sclerosis: a

- geographically based study: II. Predictive value of the early clinical course. **Brain**, **112**:1419-28, 1989b.
- WEINSHENKER, B.G.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.H.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. - The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. **Brain**, **114**:1045-56, 1991.
- WEINSHENKER, B.G. – Natural history of multiple sclerosis. **Ann. Neurol.**, **36 Suppl**:S6-11, 1994.
- WEINSHENKER, B.G. - The epidemiology of multiple sclerosis. **Neurologic. Clinics**, **14**:291-308, 1996.
- WEINSHENKER, B.G.; O'BRIEN, P.C.; PETTERSON, T.M.; NOSEWORTHY, J.H.; LUCCHINETTI, C.F.; DODICK, D.W.; PINEDA, A.A.; STEVENS, L.N.; RODRIGUEZ, M. – A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. **Ann. Neurol.**, **46**:878-86, 1999.
- WILEJTO, M.; SHROFF, M.; BUNCIC, J.R.; KENNEDY, J.; GOIA, C.; BANWELL, B. – The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. **Neurology**, **67**:258-62, 2006.
- WINGERCHUK, D.M.; HOGANCAMP, W.F.; O'BRIEN, P.C.; WEINSHENKER, B.G. – The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). **Neurology**, **53**:1107-14, 1999.
- WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. – Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. **Neurology**, **66**:1485-9, 2006.
- YOUL, B.D.; TURANO, G.; MILLER, D.H.; TOWELL, A.D.; MacMANUS, D.G.; MOORE, S.G.; JONES, S.J.; BARRETT, G.; KENDALL, B.E.; MOSELEY, I.F. - The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical electrophysiological deficits. **Brain**, **114**:2437-50, 1991.
- YOUSRY, T.A.; MAJOR, E.O.; RYSCHKEWITSCH, C.; FAHLE, G.; FISCHER, S.; HOU, J.; CURFMAN, B.; MISZKIEL, K.; MUELLER-LENKE, N.; SANCHEZ, E.; BARKHOFF, F.; RADUE, E.W.; JÄGER, H.R.; CLIFFORD, D.B. - Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. **N. Engl. J. Med.**, **354**:924-33, 2006.

ANEXO A

PROTOCOLO DE HISTÓRIA NATURAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla

1. Pesquisador:
2. Nº do caso:
3. Nome do paciente:
4. Idade: ____ anos
5. Data de nascimento: ____/____/____
6. Naturalidade: MG [] SP [] RJ [] ES []
NE [] CO [] NO [] SUL [] estrangeiro []
7. Sexo: Masculino [] Feminino []
8. Cor: Branca [] Negra [] Parda [] Amarela []
9. Endereço:
10. Idade ao início (primeiro sintoma): ____ anos
11. Subgrupo:
 - a. Paciente visto desde o início do diagnóstico []
 - b. Paciente não visto desde o início do diagnóstico []
12. Idade à última visita fora do surto: ____ anos
13. Modo de início:
 - a. Monossintomático []
 - b. Polissintomático []
14. Sintomas iniciais:
 - a. Motor []
 - b. Sensitivo []
 - c. Cerebelar []
 - d. Tronco []
 - e. Esfíncter []
 - f. Neurite óptica []
 - g. Sintoma de Lhermitte []

15. Sintomas no curso da doença:
- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| a. Motor [] | h. Cognitivo [] |
| b. Sensitivo [] | i. Fadiga [] |
| c. Cerebelar [] | j. Depressão [] |
| d. Tronco [] | k. Psicose [] |
| e. Esfíncter [] | l. Sintomas paroxísticos [] |
| f. Neurite óptica [] | m. Intolerância ao calor [] |
| g. Sintoma de Lhermitte [] | n. Dor [] |
| p. Sintoma de Uhthoff [] | o. Crises espásticas [] |
16. Forma evolutiva da esclerose múltipla
- Recorrente-remittente (RR) []
 - Secundariamente progressiva (SP) []
 - Primariamente progressiva (PP) []
 - Progressiva recorrente (PR) []
17. Duração da doença (intervalo entre a idade ao início e idade ao último exame): ____ anos
18. Tempo de conversão entre as formas RR e SP: ____ anos
19. Intervalo entre o 1º e o 2º surtos: ____ meses
20. Número de surtos:
- Durante o primeiro ano: ____
 - Durante os três primeiros anos: ____
 - Durante os cinco primeiros anos: ____
21. EDSS ao último exame fora do surto: ____
22. Intervalo entre o primeiro sintoma e os graus de incapacidade (anos):
- EDSS 4 (discreta limitação para andar): ____
 - EDSS 6 (uso de apoio para andar): ____
 - EDSS 7 (cadeira de rodas): ____
 - EDSS 8 (restrito ao leito): ____
 - EDSS 10 (morte): ____
23. Tratamento profilático: Sim [] Não []
- Ano de início: ____
 - Quais:
Imunomodulador: Rebif [] Avonex [] Betaferon [] Copaxone []
Imunossupressor: Corticosteróides/ACTH [] Azatioprina [] Ciclofosfamida []
Metotrexate [] Mitoxantrone [] Imunoglobulinas [] Plasmaférese []
24. Formas familiares: Sim [] Não []
- Irmãos []
 - Pais []
 - Filhos []
 - Primos de 1º grau []
 - Tios/Sobrinhos []

ANEXO B

EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Centro de Investigação em Esclerose Múltipla (CIEM)

SISTEMAS FUNCIONAIS (SF)

Funções piramidais

0 : normal.

1 : sinais anormais sem incapacidade.

2 : incapacidade discreta.

3 : hemiparesia ou paraparesia moderada; monoparesia grave.

4 : hemiparesia ou paraparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.

5 : paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada.

6 : quadriplegia.

V : desconhecido.

Funções cerebelares

0 : normal.

1 : sinais anormais sem incapacidade.

2 : ataxia discreta.

3 : ataxia de tronco ou apendicular moderada.

4 : ataxia grave, em todos membros.

5 : incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.

V : desconhecido.

X : é usado, após cada número quando existe fraqueza muscular (grau 3 ou mais no piramidal), interferindo com o teste.

Funções de tronco cerebral

0 : normal.

1 : somente sinais.

2 : nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.

- 3 : nistagmo grave, fraqueza extraocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
4 : disartria ou outra incapacidade acentuada.
5 : incapacidade de engolir ou falar.
V : desconhecido.

Funções sensitivas (revisada 1982)

- 0 : normal.
1 : somente sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuídas, em um ou dois membros.
2 : diminuição discreta da sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou diminuição moderada da sensib. vibratória em um ou dois membros; ou diminuição da sensibilidade vibratória em três ou quatro membros.
3 : diminuição moderada da sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou perda da vibratória em um ou dois membros; ou diminuição discreta na tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de todos testes proprioceptivos em três ou quatro membros.
4 : diminuição acentuada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou perda da propriocepção, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dolorosa e/ou diminuição proprioceptiva grave em mais de dois membros.
5 : Perda da sensibilidade em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.
6 : Anestesia do pescoço para baixo.
V : desconhecido.

Funções vesicais

- 0 : função normal.
1 : sintomas vesicais sem incontinência.
2 : incontinência até uma vez/semana.
3 : incontinência mais de uma vez/semana.
4 : incontinência urinária diária (ou mais).
5 : cateterização contínua.
6 : grau 5 mais grau 5, nas funções intestinais.
X : adicionar para os graus 1-4, se o auto-cateterismo for utilizado.

Funções intestinais

- 0 : função normal.
1 : obstipação intestinal (menos de uma vez/dia) e sem incontinência.
2 : obstipação intestinal diária e sem incontinência.
3 : incontinência até uma vez/semana.
4 : incontinência mais de uma vez/semana, mas não diária.
5 : sem controle do esfíncter retal.
6 : grau 5 mais grau 5, nas funções vesicais.
X : adicionar para os graus 1-4, se o auto-cateterismo for utilizado.

Funções visuais ou ópticas

0 : normal.

1 : escotoma, com acuidade visual (corrigida) maior que 20/30.

2 : pior olho, com escotoma e acuidade visual máxima (corrigida), de 20/30 a 20/59.

3 : pior olho, com extenso escotoma, ou diminuição moderada em campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida), de 20/60 a 20/99.

4 : pior olho, com diminuição acentuada de campos e acuidade visual máxima (corrigida), de 20/100 a 20/200; grau 3, mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60, ou menor.

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

6 : grau 5, mais acuidade visual máxima do melhor olho, de 20/60, ou menor.

V : desconhecido.

X : é adicionado para graus 0 a 6, quando está presente palidez de papila.

Funções mentais (cerebrais)

0 : normal.

1 : somente alteração do humor (euforia ou depressão).

2 : leve comprometimento mental.

3 : moderado comprometimento mental.

4 : acentuado comprometimento mental.

5 : demente ou incapaz.

V : desconhecido.

Outras funções

0 : nenhuma.

1 : outros achados neurológicos atribuídos a EM (especificar).

V : desconhecido.

EDSS

0 : exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).

1,0 : nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).

1,5 : nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.

2,0 : incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).

2,5 : incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).

3,0 : incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).

3,5 : pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).

4,0 : pode caminhar, sem ajuda ou descanso, até 500m. Auto-suficiente (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).

-
- 4,5 : pode caminhar, sem ajuda ou descanso, até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência (1 SF grau 4 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).
- 5,0 : pode caminhar, sem ajuda ou descanso, até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).
- 5,5 : pode caminhar, sem ajuda ou descanso, até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).
- 6,0 : auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m, com ou sem descanso (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).
- 6,5 : auxílio bilateral constante para caminhar 20m, sem descanso (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).
- 7,0 : Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).
- 7,5 : não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada).
- 8,0 : essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 8,5 : permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9,0 : acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9,5 : totalmente desamparado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 10,0 : morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente de longo tempo acamado no leito, com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.

FONTES CONSULTADAS

1. DORIA FILHO, U. – **Introdução à bioestatística para simples mortais**. 1ª.ed., São Paulo, Negócio, 1999. 152p.
2. HOUAISS, A.; VILLAR, M.S.; FRANCO, F.M.M. - **Dicionário Houaiss da língua portuguesa**. 1ª.ed., Rio de Janeiro, Objetiva, 2001. 2922p.
3. FRANÇA, J.L. & VASCONCELLOS, A.C. – **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 7ª.ed., Belo Horizonte, Ed. UFMG, 2004. 242p