

BMJ Best Practice

Esclerose múltipla

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	32
Novidades	51
Acompanhamento	52
Recomendações	52
Complicações	53
Prognóstico	55
Diretrizes	56
Diretrizes de diagnóstico	56
Diretrizes de tratamento	56
Recursos online	59
Referências	60
Imagens	71
Aviso legal	75

Resumo

- ◇ Doença desmielinizante do sistema nervoso central clinicamente definida por dois episódios de disfunção neurológica (cérebro, medula espinhal ou nervos ópticos) separados no tempo e no espaço.
- ◇ Apresenta-se classicamente em mulheres brancas, com idade entre 20 e 40 anos, com perda visual ou sensitiva temporária. Entretanto, pode afetar ambos os sexos em qualquer idade ou grupo étnico, e a localização e/ou a duração dos sintomas neurológicos podem variar.
- ◇ Pode haver alterações sutis na visão, na deambulação e nos reflexos ao exame físico, que constituem evidência de surtos prévios (que podem não ter sido notados pelo paciente).
- ◇ A ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro é sensível, mas sua interpretação requer cautela na ausência de correlação clínica. A RNM da medula espinhal é menos frequentemente anormal, mas proporciona maior especificidade quando há presença de lesões cerebrais.
- ◇ O tratamento da doença pode ser dividido em três fases: tratamento do surto agudo; prevenção de surtos futuros pela redução dos fatores desencadeantes e pelo uso de terapias modificadoras da doença; e tratamentos sintomáticos das dificuldades neurológicas como espasticidade, dor, fadiga e disfunção vesical.

Definição

A esclerose múltipla (EM) é definida como uma doença desmielinizante inflamatória caracterizada pela presença de episódios de disfunção neurológica em, pelo menos, duas áreas do sistema nervoso central (cérebro, medula espinhal e nervos ópticos) separados no tempo e no espaço.[1]

Epidemiologia

A esclerose múltipla (EM) é mais comumente diagnosticada entre 20 e 40 anos de idade. Entretanto, ela pode ocorrer na faixa etária pediátrica a partir dos 2 anos de idade, quando pode ser confundida com encefalomielite disseminada aguda. Ela é ocasionalmente diagnosticada em indivíduos na sexta ou sétima década de vida que podem ter sido assintomáticos por anos.

Há uma proporção sexual significativamente distorcida, com proporção do sexo feminino em relação ao masculino de cerca de 3:1, e a disparidade parece estar aumentando.[8]

A EM é a causa mais comum de incapacidade neurológica entre adultos jovens. Na Europa e na América do Norte, a prevalência estimada da EM é de 1 em 800, e a incidência anual está entre 2 e 10 casos por 100,000 habitantes.[9]

A incidência nos EUA varia de acordo com a região geográfica e a ancestralidade. Nos EUA, a incidência da EM é mais comum em mulheres brancas que cresceram no norte dos EUA.[10] As estimativas de prevalência variam de mais de 400,000 na população dos EUA como um todo até 250,000 a 350,000 na população branca.[10] Observa-se que tanto a incidência quanto a determinação (isto é, diagnóstico utilizando investigações mais sensíveis e específicas) da EM estão em ascensão nos EUA e no mundo.

Um gradiente geográfico, com maior incidência em latitudes mais próximas aos polos, tem sido relacionado à EM.[11] Indivíduos de descendência europeia são mais comumente afetados; contudo, os negros norte-americanos podem ter evoluções mais agressivas em decorrência da combinação de fatores socioeconômicos e genéticos, assim como diagnóstico tardio.[12]

Etiologia

Embora classicamente considerada uma doença da substância branca do sistema nervoso central, atualmente, há evidências substanciais que respaldam o envolvimento tanto da substância branca quanto da cinzenta.[13] Existem aparentemente componentes inflamatórios e degenerativos que podem ser desencadeados por um fator ou fatores ambientais em pessoas geneticamente suscetíveis.

A esclerose múltipla (EM) é 20 a 40 vezes mais comum em parentes de primeiro grau.[10] Embora a genética dessa condição seja multifatorial, é provável que os genes na região do antígeno leucocitário humano (HLA) e da região de interleucina estejam envolvidos.[14] O risco ao longo da vida de acordo com a idade para crianças que têm um genitor com EM é de aproximadamente 2% a 3%.[15]

Fatores ambientais que se tem afirmado estarem envolvidos na EM incluem toxinas, exposições virais e exposições à luz do sol (e seu efeito no metabolismo da vitamina D).[16] Embora alguns pesquisadores sugiram que a EM é causada por um vírus, nenhum dos quase 20 vírus considerados nos últimos 20 anos foi comprovado como causador. O vírus Epstein-Barr (EBV) é o vírus que demonstra maior relação com o aumento do risco de EM.[17] [18]

Às vezes, as recidivas são desencadeadas por infecções ou por alterações hormonais pós-parto. Procedimentos cirúrgicos também podem desencadear recidivas, e há literatura que sugere que traumas agudos ou eventos estressantes podem ser precipitantes, embora isso seja controverso.

Fisiopatologia

A patogênese exata da esclerose múltipla (EM) permanece desconhecida. Não há antígenos ou anticorpos específicos ou sensíveis, e há debate sobre se a EM representa uma doença única ou uma síndrome de subgrupos de pacientes patogenicamente heterogêneos. As conceitualizações recentes da imunopatologia da EM envolvem 2 fases distintas, mas coincidentes e relacionadas: inflamatória e degenerativa.

Durante o estágio inicial da fase inflamatória, os linfócitos com potencial encefalitogênico são ativados na periferia por fatores como infecção ou outro estresse metabólico. Essas células T ativadas procuram se infiltrar no sistema nervoso central (SNC) pela ligação a um receptor em células endoteliais. Essa interação, mediada pela produção de metaloproteinasas da matriz, permite uma quebra na barreira hematoencefálica, ocasionando suprarregulação das moléculas de adesão endotelial e influxo adicional de células inflamatórias. As células T produzem citocinas inflamatórias que causam toxicidade direta e também atraem macrófagos que contribuem para a desmielinização. A disseminação de epítomos ocorre precocemente e contribui para a complexidade da imunopatologia.

Acredita-se que o componente degenerativo da EM reflita degeneração e perda axonais. A desmielinização prejudica o suporte axonal e provoca uma desestabilização dos potenciais da membrana axonal, que causa degeneração distal e retrógrada com o tempo. Há também uma sugestão de que células inflamatórias, anticorpos e complementos contribuam para a lesão axonal. Lesão axonal foi identificada em regiões de inflamação ativa, indicando que ela começa no início do processo da doença.^[19]

Patologicamente, a EM caracteriza-se por áreas multifocais de desmielinização, perda de oligodendrócitos e astrogliose com perda de axônios principalmente na substância branca do SNC, embora as lesões corticais também possam ter um papel importante. Tanto a heterogeneidade clínica quanto os estudos de biópsia e amostras de autópsia sugerem que os mecanismos que provocam dano ao tecido diferem de um paciente para outro.

A EM remitente recorrente (EMRR) mostra maior atividade inflamatória, seguida pela EM progressiva secundária (EMPS). Acredita-se que a EM progressiva primária (EMPP) seja, sobretudo, um processo degenerativo, embora alguns pacientes tenham recidivas e/ou lesões que aumentam ao longo do tempo. Todas as terapias modificadoras de doença atualmente aprovadas para EM são mais ativas contra a inflamação.

Acredita-se que recidivas agudas da EM com distúrbio da função do SNC, como visão ou mobilidade, sejam períodos de atividade inflamatória elevada do sistema imunológico e devam ser tratadas como tais.

A progressão clínica, como a perda gradual da capacidade de movimentar-se com o passar dos anos e/ou pior recuperação das recidivas, é considerada uma manifestação da inflamação de baixa potência crônica e contínua combinada com o processo degenerativo.

Manifestações cerebrais e medulares da inflamação na ressonância nuclear magnética (RNM) mostram lesões por contraste com edema limitado, ao passo que as manifestações do processo progressivo na RNM mostram atrofia e hipointensidade em T1 (ou buracos negros).

O tratamento da EM tenta reduzir o potencial de desencadear surtos de atividade inflamatória conhecidos como recorrências, bem como limitar a extensão delas. A prevenção ou redução da inflamação supostamente reduz a perda axonal cumulativa e a incapacidade no longo prazo.

Classificação

Classificação fenotípica[2]

Os fenótipos da EM incluem uma consideração da atividade (com base na taxa de recidiva clínica e nos achados de imagem) e da progressão da doença.

1. Doença remitente recorrente

- A síndrome clinicamente isolada (SCI) é uma síndrome bem definida, como neurite óptica, disfunção do tronco cerebral/cerebelo ou mielite parcial, e atualmente é considerada parte do espectro da EM remitente recorrente. A SCI pode ser ativa ou não ativa. Para ser classificada como ativa, um evento clínico ou radiológico (realce de gadolínio [Gd+] ou lesões novas/ aumentadas em T2) deve se seguir à SCI.
- A EM remitente recidivante (EMRR) requer evidências, por ressonância nuclear magnética (RNM), de disseminação no espaço, bem como Gd+ e lesões em T2 sem realce em uma única RNM e/ou um evento subsequente. A EM remitente recorrente também é caracterizada como ativa ou não ativa dentro de um período especificado (por exemplo, 6 meses, 1 ano). Como guia, as avaliações da atividade da doença devem ser conduzidas pelo menos uma vez ao ano.

2. Doença progressiva

A doença progressiva, seja progressiva primária (acumulação progressiva de incapacidade desde o início) ou progressiva secundária (acumulação progressiva de incapacidade após um ciclo recidivante inicial), tem quatro possíveis subclassificações que levam em conta o nível de incapacidade:

- Ativa e com progressão (o indivíduo teve um ataque e também está piorando gradualmente)
- Ativa, mas sem progressão (por exemplo, o indivíduo teve um ataque dentro de um período especificado anteriormente [isto é, 1 ano, 2 anos])
- Não ativa, mas com progressão (por exemplo, a velocidade de caminhada diminuiu)
- Não ativa e sem progressão (doença estável).

Variantes e doenças relacionadas à EM

Síndrome clinicamente isolada (SCI) e/ou evento desmielinizante monossintomático:

- A síndrome desmielinizante monofásica, que pode ou não evoluir para EM, tem a mesma demografia que a EMRR.
- Os critérios de McDonald de 2017 estabelecem que, em pacientes com um SCI típica e demonstração de disseminação no espaço por exame clínico ou RNM, a presença de bandas oligoclonais específicas do líquido cefalorraquidiano permite o diagnóstico de EM; lesões sintomáticas podem ser usadas para demonstrar a disseminação no espaço ou no tempo em pacientes com síndrome da medula espinhal, supratentorial ou infratentorial; e lesões corticais podem ser usadas para demonstrar a disseminação no espaço.[3]

- A literatura existente é extensa e conflitante sobre os preditores da conversão para EM que não as lesões na RNM ponderadas em T2 preexistentes à época do evento.
- Vários ensaios terapêuticos indicaram retardo até a ocorrência de um segundo evento clínico quando os casos de SCI são tratados com terapias modificadoras da doença na EMRR.

Síndrome de Devic ou neuromielite óptica (NMO):

- A doença de Devic (neuromielite óptica) não é mais considerada uma variante da EM por causa de sua imunopatologia distinta, das características à RNM e das opções de tratamento.
- Recidivas graves que podem ser devastadoras, envolvendo apenas os nervos ópticos e a medula espinhal.
- Causa perda de visão em um ou ambos os olhos e/ou lesões necróticas longas na medula cervical e torácica ao longo de diversos segmentos, resultando em paraparesia grave ou quadriparesia que pode ocorrer ao longo de dias ou semanas.[4]

[Fig-1]

- A demografia da síndrome de NMO é diferente da EM comum, já que há uma predominância não branca.
- O tratamento também difere, já que se acredita ser uma doença mediada por anticorpos que responde à imunossupressão e, em casos graves, à plasmaférese.[5] [6]
- O teste do anticorpo anti-NMO está disponível; a sensibilidade e a especificidade variam de acordo com o tipo de ensaio utilizado. Ensaios baseados em células são mais específicos que o ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA).

Encefalomielite disseminada aguda (EMDA):[7]

- Doença monofásica que é uma entidade relacionada, porém distinta, da EM.
- Apresenta-se com drástica disfunção do sistema nervoso central (SNC) pós-viral ou pós-vacinação, inclusive encefalopatia e múltiplas lesões cerebrais na RNM, que parecem ser simultâneas.
- Mais comum na faixa etária pediátrica, mas pode ocorrer em adultos.
- O episódio clínico pode durar de 3 a 6 meses.
- Sem sinais, sintomas ou evidência radiográfica de dano prévio ou subsequente ao SNC.

Prevenção primária

Não há estratégias claras para prevenção primária além de incentivar indivíduos em risco a não fumar e, possivelmente, tomar um polivitamínico contendo vitamina D.^[24]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher branca de 28 anos de idade que fumou 1 maço de cigarros por dia nos últimos 10 anos apresenta início subagudo de visão turva em 1 olho, com dor à movimentação desse olho. Ela também percebe dificuldade com a discriminação das cores, principalmente tons de vermelho. Ela foi tratada devido a uma infecção do seio nasal há 2 semanas e, ao fornecer dados adicionais de sua história, lembra-se de ter tido parestesias hemicorporais unilaterais por 3 semanas durante um período de provas na faculdade 6 anos atrás. Ela ocasionalmente tem uma sensação de formigamento nesse lado se estiver muito cansada, estressada ou com muito calor.

Caso clínico #2

Uma mulher de 31 anos de idade com forte história familiar de doenças autoimunes deu à luz há 6 meses e desenvolveu fraqueza e dormência ascendentes em ambos os pés, ligeiramente assimétricas, em um período de 2 semanas. Ela teve, gradualmente, dificuldade de caminhar, a tal ponto que procurou o pronto-socorro; descobriu-se que ela está também com uma infecção do trato urinário.

Outras apresentações

A esclerose múltipla (EM) pode se apresentar de várias maneiras em indivíduos de históricos demográficos distintos. As apresentações mais comuns da EM são neurite óptica e mielite transversa, mas outras apresentações incluem síndromes do tronco encefálico, síndromes cerebelares (ataxia) e síndromes sensitivas. Os pacientes também podem apresentar um curso progressivo, frequentemente com pé caído ou paraplegias espásticas mais tardiamente. Achados incidentais de alterações na ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro compatíveis com EM também são relatados em pacientes assintomáticos. A EM pode se apresentar com depressão, declínio cognitivo ou até mesmo psicose e deve ser considerada no diagnóstico diferencial desses distúrbios, particularmente se houver sinais ou sintomas físicos associados.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico da esclerose múltipla (EM) é feito com base em história e exame neurológico criteriosos e é confirmado por exames auxiliares, como ressonância nuclear magnética (RNM) e avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR), na ausência de uma explicação alternativa para os sinais e sintomas.

História neurológica

Uma história de disfunção temporária motora, cerebelar, sensitiva, da marcha ou visual com duração de mais de 48 horas e não acompanhada por febre ou outra doença intercorrente é sugestiva de um episódio desmielinizante de EM.

Os sintomas geralmente são assimétricos e envolvem somente um lado do corpo ou um membro, embora possa ocorrer o envolvimento bilateral. Podem ocorrer placas com alterações de sensibilidade,

como de umidade ou formigamento, e sensações em banda ou meia-banda são patognomônicas para lesões da medula espinhal.

Exame neurológico

Deve-se realizar fundoscopia para ver o disco óptico e o exame da lanterna oscilante pode ser usado para avaliar um defeito pupilar aferente. A visão das cores deve ser avaliada para verificar a dessaturação do vermelho (um sinal mais sutil de neurite óptica). Os movimentos oculares também podem ser particularmente reveladores, uma vez que os pacientes podem desenvolver uma oftalmoplegia intranuclear (OIN) ou outras anormalidades na ausência de sintomas. A presença de nistagmo ou movimentos sacádicos anormais pode sugerir uma lesão no cerebelo. A avaliação de tônus e reflexos nos membros superiores e inferiores é importante para procurar sinais dos neurônios motores superiores, como espasticidade e hiper-reflexia.

A marcha deve ser avaliada cuidadosamente, de preferência observando-se o paciente caminhar por pelo menos 7.6 metros (25 pés). Os sinais podem incluir leve arrastamento do pé, assim como problemas de espasticidade e equilíbrio.

Avaliação por imagens

A RNM é o exame mais definitivo para EM; contudo, as imagens devem ser interpretadas por especialistas muito familiarizados com os achados típicos da EM na RNM e com o contexto da história e do exame do indivíduo. A RNM cranioencefálica com contraste contendo gadolínio deve ser realizada em todos os pacientes com quadro clínico suspeito de EM. As vistas da RNM devem incluir imagens sagitais em FLAIR (recuperação da inversão atenuada por fluido), que distinguem mais facilmente entre lesões da EM e alterações inespecíficas da substância branca.

A RNM da medula espinhal cervical também é recomendada para todos os pacientes. É um exame extremamente valioso e pouco utilizado, não invasivo, que é útil tanto na identificação da EM quanto na exclusão de outras causas de sinais e sintomas mielopáticos, como a espondilose cervical.[25]

Avaliação laboratorial

Avaliações laboratoriais na EM são recomendadas para descartar doenças que mimetizam a EM ou aquelas que possam contribuir para os sintomas da EM, como doença tireoidiana, deficiência de vitamina B12 e diabetes mellitus.

Deve-se considerar o teste do anticorpo anti-NMO (anticorpo antiaquaporina 4 [AQP4]) em pessoas com lesões extensas na medula espinhal ao longo de diversos segmentos desta, com recuperação ruim da neurite óptica ou com lesões atípicas na RNM cranioencefálica para avaliar a neuromielite óptica (síndrome de Devic).[4]

Pode-se realizar uma punção lombar com exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) quanto a bandas oligoclonais e índice de imunoglobulina G (IgG) no LCR. Em virtude da natureza invasiva da punção lombar, todos os exames não invasivos restantes devem ser realizados primeiro. Observe que o LCR é normal em 10% a 20% dos casos de EM.

Nos pacientes para os quais a RNM é contraindicada (por exemplo, pela presença de marca-passo ou por claustrofobia), os potenciais evocados, particularmente os potenciais evocados visuais, devem ser realizados para ajudar a estabelecer o diagnóstico. Esses estudos não são úteis no monitoramento da resposta ao tratamento.

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: vídeo de demonstração]

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- Amplamente descrito mas pouco entendido, acredita-se que o fator de risco esteja relacionado a influências hormonais na autoimunidade, assim como nas diferenças no reconhecimento do próprio (self)/não próprio (non-self).

latitude norte

- Amplamente descrita em estudos epidemiológicos, mas atribuída de maneira diversa a causas genéticas, ambientais e virais. Estudos mais recentes incluem hipóteses relacionadas à vitamina D.[20]

Fracos

fatores genéticos

- Vários genes parecem contribuir. Embora a região do antígeno leucocitário humano (HLA) seja conhecida como sendo um fator significativo na suscetibilidade genética, o principal gene do complexo não foi identificado e continua em estudo.
- Recentemente, revelou-se que os genes receptores de interleucina IL7 alfa (IL7RA) e o receptor alfa IL2 (IL2RA) estão associados ao aumento do risco de esclerose múltipla (EM). Esses genes candidatos estão relacionados ao sistema imunológico, assim como ao reconhecimento do próprio (self)/não próprio (non-self).[14]

tabagismo

- As populações de risco que eventualmente desenvolvem EM são mais propensas ao tabagismo.[17] [21]

deficiência de vitamina D

- Há um número crescente de evidências de que a baixa exposição à luz solar na infância, assim como baixos níveis de vitamina D no diagnóstico, são fatores de risco para EM. Há cada vez mais evidências do papel do metabolismo da vitamina D como parte da função imunológica normal e sua alteração em outras doenças autoimunes.[22]

doença autoimune

- Os pacientes com EM frequentemente têm outros membros da família com doenças autoimunes e são, portanto, mais propensos a desenvolver doenças autoimunes.[23]

Vírus Epstein-Barr (EBV)

- O EBV é o vírus que demonstra maior relação com o aumento do risco de EM.[17] [18]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

distúrbio visual em um olho (comum)

- Visão embaçada ou acinzentada em um dos olhos (pode ser descrito como olhar através de gel de vaselina). Pode haver dor no movimento daquele olho e descrição de perda da diferenciação de cores, principalmente tons de vermelho.

fenômenos sensitivos peculiares (comum)

- Os pacientes frequentemente descrevem sensações estranhas de uma placa molhada ou queimando, perda sensitiva ou formigamento em hemicorpo. Em particular, bandas ou semibandas estão associadas a lesões da medula espinhal. Sinal de Lhermitte (sensações semelhantes a um choque elétrico se estendendo da coluna cervical irradiando para os membros) e neuropatia ou neuralgia do trigêmeo são outros possíveis achados sensitivos na EM.

Outros fatores de diagnóstico

mulheres (comum)

- A incidência em mulheres em relação a homens é de 3 a 4:1.[8]

idade de 20 a 40 anos (comum)

- Mais comumente diagnosticada dos 20 aos 40 anos de idade.

marcha escarvante ou talonante (comum)

- O paciente frequentemente descreverá um início gradual de fraqueza após andar algumas ruas ou algumas milhas de tal forma que o pé bate contra o chão. Essa fraqueza cede com repouso.

cãibras nas pernas (comum)

- O paciente descreve movimentos involuntários na parte inferior da perna com câibras ou espasmos nas panturrilhas, particularmente à noite ou enquanto dirige.

fadiga (comum)

- Pode estar relacionada principalmente à esclerose múltipla (EM), mas costuma piorar drasticamente em decorrência de causas multifatoriais como má higiene do sono, depressão, pernas inquietas, polaciúria ou apneia do sono subjacente.

polaciúria (comum)

- Causas multifatoriais, inclusive danos ao sistema nervoso central (SNC) que causam retenção urinária e instabilidade do músculo detrusor.
- Infecções do trato urinário são mais frequentes em pacientes com retenção urinária.

disfunção intestinal (comum)

- A constipação é comum na EM.
- Urgência e incontinência intestinal são quase sempre sintomas de constipação e devem ser manejadas como tais.

espasticidade/aumento do tônus muscular (comum)

- Dano do SNC resultando em aumento do tônus muscular. Comumente afeta as pernas e pode ser muito desagradável e doloroso, perturbando o sono e a deambulação.

aumento dos reflexos tendinosos profundos (comum)

- Particularmente clônus nos tornozelos e, frequentemente, assimétrico.

falta de equilíbrio/coordenação (comum)

- Marcha de base ampla e/ou ataxia do membro indica disfunção cerebelar, que é frequente na EM.

disco óptico pálido ou perda da visão incorrigível (incomum)

- Sugestiva de neurite óptica.

respostas incorretas aos cartões do teste de cores de Ishihara (incomum)

- A lesão do nervo óptico pode ser acompanhada pela diminuição da capacidade de enxergar tons de vermelho, os quais são observados como menos intensos ou alaranjados.

movimentos oculares anormais (incomum)

- A oftalmoplegia internuclear (nistagmo do olho em abdução com ausência de adução do outro olho) ou nistagmo isolado pode estar presente.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) - cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada em magneto de alto campo (1.5 Tesla ou acima), com contraste intravenoso. [Fig-2] • Quase todos os pacientes com esclerose múltipla (EM) terão uma RNM craniana anormal, mas a interpretação da RNM pode ser difícil. • Imagens FLAIR (recuperação de inversão atenuada por fluido) sagitais podem ajudar a distinguir entre alterações inespecíficas da substância branca, como as observadas em associação com hipertensão, diabetes, idade >50, tabagismo, enxaqueca, colesterol alto e exposição a toxinas. [Fig-3] • Também utilizada subsequentemente para verificar a progressão da atividade da doença ou outros diagnósticos. 	hiperintensidades na substância branca periventricular, as imagens mais sensíveis são as obtidas por recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR) no plano sagital
RNM - medula espinhal <ul style="list-style-type: none"> • Muitos pacientes de EM terão lesões da medula espinhal cervical e a especificidade deste achado é muito alta. [Fig-4] • Também utilizado subsequentemente em casos de doença progressiva. • Alguns profissionais defendem a RNM anual, mas a maioria recomendaria RNMs com intervalos maiores como parte da avaliação da eficácia do tratamento. 	lesões desmielinizantes na medula espinhal, particularmente na medula espinhal cervical; detecção de diagnóstico alternativo, como espondilose cervical

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Indicado para descartar diagnósticos alternativos ou doenças concomitantes. 	deve estar normal
perfil metabólico completo <ul style="list-style-type: none"> Indicado para descartar diagnósticos alternativos ou doenças concomitantes. 	deve estar normal
hormônio estimulante da tireoide <ul style="list-style-type: none"> Indicado para descartar diagnósticos alternativos ou doenças concomitantes. 	deve estar normal
cianocobalamina (vitamina B12) <ul style="list-style-type: none"> Indicado para descartar diagnósticos alternativos ou doenças concomitantes. 	deve estar normal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
anticorpo antineuromielite óptica <ul style="list-style-type: none"> O teste do anticorpo antineuromielite óptica (NMO; antiaquaporina 4 [AQP4]) é recomendado em pacientes com longos segmentos de desmielinização da medula espinhal, com ou sem neurite óptica, e também em pacientes com neurite óptica recorrente com imagens cerebrais normais. A sensibilidade e especificidade variam de acordo com o tipo de ensaio utilizado. Ensaios baseados em células são mais específicos que o ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). 	presente na neuromielite óptica (síndrome de Devic)
avaliação do líquido cefalorraquidiano <ul style="list-style-type: none"> Em virtude da natureza invasiva do exame, todos os outros exames não invasivos devem ser realizados primeiro. Observe que o líquido cefalorraquidiano (LCR) é normal em 10% a 20% dos casos de EM. <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: vídeo de demonstração]</p>	glicose, proteína e celularidade devem estar normais; bandas oligoclonais e imunoglobulina G (IgG) do LCR elevada e taxas de síntese de IgG estão presentes em 80% dos casos de EM
potenciais evocados <ul style="list-style-type: none"> Os potenciais evocados visuais são mais comumente anormais, os somatossensitivos e auditivos, nem tanto. Potenciais evocados somatossensitivos podem ser dolorosos para o paciente, além de serem de difícil obtenção técnica. Esses estudos são úteis para ajudar a estabelecer o diagnóstico, mas não o são para monitorar a resposta ao tratamento. 	prolongamento da condução, particularmente o prolongamento assimétrico nos potenciais evocados visuais

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mielopatia decorrente de espondilose cervical	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas do paciente são todos abaixo do pescoço (embora possa haver tontura e cefaleia). 	<ul style="list-style-type: none"> Ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna cervical mostra compressão da medula espinhal.
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas são vagos; fraqueza generalizada e fadiga inespecífica são comuns. O exame neurológico é normal, apesar da possível sobreposição funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM cranioencefálica pode mostrar alterações inespecíficas da substância branca, mas não os achados característicos da esclerose múltipla (EM).
Síndrome da taquicardia ortostática postural com ou sem enxaqueca cervicogênica	<ul style="list-style-type: none"> A história é significativa para cefaleias e tonturas, particularmente com alteração da posição da cabeça. O exame físico é normal. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM da coluna cervical pode mostrar espondilose cervical. O teste da mesa inclinável "tilt test" pode estar anormal.
Distúrbios do sono	<ul style="list-style-type: none"> O paciente descreve sono não restaurador, com características variáveis de ronco, pernas inquietas e apneia. Alterações da memória e transtornos do humor podem ser significativos. O exame neurológico é normal. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudo do sono anormal.
Síndrome de Sjögren	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de ressecamento dos olhos e da boca, bem como rigidez e dores articulares. O exame neurológico geralmente está normal. 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos elevados (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB). RNM cranioencefálica e da medula espinhal são normais.
Deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> Dormência, fadiga e possível perda de memória. Perda sensitiva mediada pela coluna posterior (vibração e propriocepção) na presença de reflexos aumentados ao exame físico. 	<ul style="list-style-type: none"> Baixo nível de vitamina B12, nível elevado de ácido metilmalônico. A RNM não mostra lesões características de EM.
Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico	<ul style="list-style-type: none"> A história indica início súbito dos sintomas. Os sinais e sintomas geralmente podem ser explicados com base em uma única lesão neurológica, e não em múltiplas. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) de crânio mostra alterações isquêmicas. A RNM ponderada por difusão será anormal no cenário agudo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neuropatia periférica	<ul style="list-style-type: none"> Perda sensitiva e de reflexos nos pés e nas mãos em caso de acometimento das fibras nervosas grossas; dor intensa em caso de acometimento das fibras nervosas finas. 	<ul style="list-style-type: none"> Eletromiografia anormal em caso de acometimento das fibras nervosas grossas, biópsia de pele anormal quanto ao número de fibras nervosas em caso de doença de fibras finas. Exames de sangue para causas específicas (por exemplo, hemoglobina A1c [HbA1c] ou hormônio estimulante da tireoide) são anormais.
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> O paciente tem início gradual de incapacidade grave. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM mostra lesão persistente que melhora com o tempo, que pode piorar apesar do tratamento. Células neoplásicas observadas na citologia do líquido cefalorraquidiano.
Distúrbios hereditários como doenças mitocondriais e leucodistrofias	<ul style="list-style-type: none"> O paciente tem início gradual de problemas cognitivos ou de memória, algumas vezes no cenário de neuropatia. 	<ul style="list-style-type: none"> A aparência na RNM é bastante distinta e inclui alterações simétricas proeminentes da substância branca e RNM da medula espinhal normal. Alguns exames de sangue estão disponíveis para distúrbios específicos.
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode ter história pregressa de sarcoide pulmonar e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de ECA sérica extremamente elevado. Anormalidades na radiografia torácica e exames por imagem com gálio. Alterações inespecíficas da substância branca por RNM; A RNM cranioencefálica ou da medula espinhal pode mostrar realce meníngeo.
Síndrome de Guillain-Barré	<ul style="list-style-type: none"> Perda dos reflexos com predominância de sintomas motores. Complicações respiratórias perigosas são mais comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM é normal. O líquido cefalorraquidiano mostra dissociação albumino-citológica característica, e os achados clássicos da EM de bandas oligoclonais, IgG elevada e síntese de IgG estão ausentes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	<ul style="list-style-type: none"> Sinais mistos do neurônio motor superior e inferior estão presentes: reflexos aumentados (neurônio motor superior) com atrofia e fasciculações (neurônio motor inferior). Alterações visuais estão ausentes. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) pode envolver disfagia e anormalidades da função pulmonar, mas a disfagia, ao contrário da EM, é geralmente acompanhada de fasciculações da língua e disfonia. 	<ul style="list-style-type: none"> A eletromiografia é diagnóstica de ELA. É normal na EM, a menos que haja uma comorbidade como diabetes ou deficiência de B12. Lesões compressivas podem ser semelhantes à ELA e a RNM da medula espinhal é recomendada para descartar síndromes compressivas; se houver EM, lesões características são geralmente observadas na RNM. Biópsias musculares são úteis para descartar patologia muscular primária.
Lúpus eritematoso sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode ter febre, dores e inchaço nas articulações, sensibilidade muscular, erupção cutânea (malar). 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores antinucleares elevados (contudo, é comum haver uma leve elevação na EM), anti-DS DNA positivo.

Critérios de diagnóstico

Critérios de McDonald (revisão de 2017) - critérios de diagnóstico para esclerose múltipla (EM)[3]

- Em um paciente com síndrome clinicamente isolada típica e preenchimento de critérios clínicos ou de ressonância nuclear magnética (RNM) para disseminação no espaço e sem melhor explicação para o quadro clínico, a demonstração de bandas oligoclonais específicas no líquido cefalorraquidiano (LCR) na ausência de outros achados atípicos de EM permite o diagnóstico da doença. Esta recomendação é uma adição aos critérios de McDonald de 2010.
- As lesões sintomáticas e assintomáticas na RNM podem ser consideradas na determinação da disseminação no espaço ou no tempo. As lesões no nervo óptico à RNM em um paciente com neurite óptica permanecem uma exceção e, em razão de evidências insuficientes, não podem ser usadas no atendimento dos critérios de McDonald. Nos critérios de McDonald de 2010, a lesão sintomática em um paciente com síndrome do tronco encefálico ou da medula espinhal não podia ser incluída como evidência de disseminação no espaço ou no tempo.
- Lesões corticais e justacorticais podem ser usadas para preencher os critérios da RNM para disseminação no espaço. Nos critérios de McDonald de 2010, as lesões corticais não podiam ser usadas para atender aos critérios da RNM para disseminação no espaço.
- Nos critérios de McDonald de 2017, os critérios diagnósticos para EM progressiva primária permanecem os mesmos que os descritos nos critérios de McDonald de 2010, exceto a remoção da distinção entre lesões sintomáticas e assintomáticas na RNM e que lesões corticais podem ser usadas.

- No momento do diagnóstico, um curso provisório da doença deve ser especificado (remitente recorrente, progressiva primária ou progressiva secundária) e se o curso é ativo ou não, progressivo ou não, com base na história do ano anterior. O fenótipo deve ser periodicamente reavaliado com base na informação acumulada. Esta recomendação é uma adição aos critérios de McDonald de 2010.

Crítérios de McDonald (revisão de 2010) - critérios de diagnóstico para esclerose múltipla (EM)[32]

Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de surto prévio.

- Não há necessidade de dados adicionais.

Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de 1 lesão

- Disseminação no espaço (DNE) demonstrada por ressonância nuclear magnética (RNM) ou aguardar surto clínico adicional, implicando um local diferente.

Um surto, evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões

- Disseminação no tempo (DNT) demonstrada por RNM ou por segundo surto clínico.

Um surto, evidência clínica objetiva de 1 lesão (apresentação monossintomática, síndrome clinicamente isolada)

- DNE demonstrada por RNM ou por segundo surto clínico em um local diferente do sistema nervoso central (SNC) e
- DNT demonstrada por RNM ou por segundo surto clínico.

Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM

- Um ano de progressão da doença (determinada retrospectiva ou prospectivamente) e 2 das seguintes condições:
 - DNE no cérebro (1 ou mais lesões de T2 nas regiões periventricular, justacortical ou infratentorial)
 - DNE na medula espinhal (2 ou mais lesões de T2 na medula)
 - Líquido cefalorraquidiano (LCR) positivo (bandas oligoclonais ou índice imunoglobulina G [IgG] elevado).

Crítérios de McDonald (revisão de 2017) - achados da RNM[3]

Disseminação no espaço (DNE):

- Uma ou mais lesões hiperintensas em T2 em 2 ou mais das 4 áreas do SNC: regiões cerebrais infratentorial, periventricular, cortical ou justacortical e medula espinhal.

Disseminação no tempo (DNT):

- Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes e não captantes de gadolínio (Gd) em qualquer momento ou
- Nova lesão em T2 e/ou captante de Gd na RNM de acompanhamento com referência ao exame inicial, independentemente do momento.

Crítérios dos sistemas funcionais (SF)[33]

1. Função piramidal

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem incapacidade
- 2 - Incapacidade mínima
- 3 - Paraparesia ou hemiparesia leve/moderada; monoparesia grave
- 4 - Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia ou monoparesia moderada
- 5 - Paraplegia, hemiplegia ou paraparesia acentuada
- 6 - Quadriplegia
- V - Desconhecido.

2. Função cerebelar

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem incapacidade
- 2 - Ataxia leve
- 3 - Ataxia moderada do tronco ou de qualquer membro
- 4 - Ataxia grave
- 5 - Incapaz de realizar movimentos coordenados
- V - Desconhecido
- X - Fraqueza.

3. Função do tronco encefálico

- 0 - Normal
- 1 - Sinais somente
- 2 - Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
- 3 - Nistagmo grave, paresia extraocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos
- 4 - Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
- 5 - Incapacidade de falar ou engolir
- V - Desconhecido.

4. Função sensitiva

- 0 - Normal
- 1 - Diminuição de sensibilidade vibratória ou estereognosia em 1 ou 2 membros
- 2 - Leve diminuição do tato, dor ou propriocepção e/ou diminuição moderada da vibração em 1 ou 2 membros, ou da vibração em 3 ou 4 membros
- 3 - Diminuição moderada do tato, dor ou propriocepção e/ou perda da vibração essencialmente em 1 ou 2 membros; ou leve declínio no toque ou dor e/ou declínio moderados em todos os testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros

- 4 - Diminuição acentuada do tato, dor ou perda da propriocepção, isoladamente ou em combinação em 1 ou 2 membros; ou diminuição moderada do tato, dor e/ou diminuição grave da propriocepção em mais de 2 membros
- 5 - Perda sensitiva em 1 ou 2 membros; ou diminuição moderada no toque ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- 6 - Essencialmente perda sensitiva abaixo da cabeça
- V - Desconhecido.

5. Funções vesical e intestinal

- 0 - Normal
- 1 - Hesitação, urgência ou retenção urinária leve
- 2 - Hesitação, urgência ou retenção moderada da bexiga ou do intestino ou incontinência urinária rara
- 3 - Incontinência urinária frequente
- 4 - Cateterismo quase constante
- 5 - Perda da função da bexiga
- 6 - Perda da função do intestino
- V - Desconhecido.

6. Função visual

- 0 - Normal
- 1 - Escotoma com acuidade visual >20/30 (corrigida)
- 2 - Olho pior com escotoma com acuidade máxima 20/30 a 20/59
- 3 - Olho pior com escotoma grande ou diminuição dos campos visuais, acuidade 20/60 a 20/99
- 4 - Diminuição acentuada dos campos visuais, acuidade 20/100 a 20/200; grau 3 associada a acuidade máxima do olho melhor <20/60
- 5 - Acuidade do olho pior <20/200; grau 4 associada a acuidade do olho melhor <20/60
- V - Desconhecido.

7. Função cerebral

- 0 - Normal
- 1 - Alteração de humor
- 2 - Leve declínio da atividade mental
- 3 - Declínio moderado da atividade mental
- 4 - Declínio acentuado da atividade mental
- 5 - Demência
- V - Desconhecido.

8. Outra função

- 0 - Normal
- 1 - Outros achados neurológicos.

Escala expandida do estado de incapacidade (expanded disability status scale - EDSS)[33]

0.0 - Exame neurológico normal.

1.0 - Sem incapacidade, sinais mínimos em 1 sistema funcional (SF).

- 1.5 - Sem incapacidade, sinais mínimos em 2 dos 7 SFs.
- 2.0 - Incapacidade mínima em 1 dos 7 SFs.
- 2.5 - Incapacidade mínima em 2 SFs.
- 3.0 - Incapacidade moderada em 1 SF ou incapacidade leve em 3 a 4 SFs, apesar de plenamente capaz de caminhar.
- 3.5 – Deambulação plena mas com incapacidade leve em 1 SF e incapacidade leve em 1 ou 2 SFs, ou incapacidade moderada em 2 SFs, ou incapacidade leve em 5 SFs.
- 4.0 – Deambulação plena sem auxílio; levanta-se e movimenta-se cerca de 12 horas por dia apesar de incapacidade relativamente grave; capaz de caminhar 500 metros sem auxílio.
- 4.5 – Deambulação plena sem auxílio; levanta-se e movimenta-se cerca de 12 horas por dia apesar de incapacidade relativamente grave; capaz de caminhar 300 metros sem auxílio.
- 5.0 – Deambulação plena por cerca de 200 metros; a incapacidade prejudica as atividades diárias.
- 5.5 - Deambulação por 100 metros; a incapacidade impossibilita completamente as atividades diárias.
- 6.0 - Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengala, muleta ou órtese) necessário para caminhar 100 metros com ou sem repouso.
- 6.5 - Suporte bilateral constante (bengala, muleta ou órteses) necessário para caminhar 20 metros sem repouso.
- 7.0 - Incapaz de caminhar mais de 5 metros mesmo com auxílio, essencialmente restrito à cadeira de rodas, impulsiona a cadeira de rodas, locomove-se sozinho, ativo em cadeira de rodas cerca de 12 horas por dia.
- 7.5 - Incapaz de caminhar mais que alguns passos, restrito à cadeira de rodas, pode necessitar de ajuda para transferência; impulsiona a cadeira de rodas, mas pode precisar de cadeira motorizada para realizar todas as atividades do dia.
- 8.0 - Essencialmente restrito a leito, cadeira ou cadeira de rodas, mas pode ficar fora do leito a maior parte do dia, realiza funções de autocuidado, uso geralmente efetivo dos braços.
- 8.5 - Essencialmente restrito ao leito a maior parte do dia, algum uso efetivo dos braços, realiza algumas funções de autocuidado
- 9.0 - Paciente incapacitado no leito, consegue comunicar-se e alimentar-se.
- 9.5 - Incapaz de se comunicar de maneira efetiva ou de comer/engolir.
- 10.0 - Óbito.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento são prevenir a incapacidade e melhorar a qualidade de vida. O tratamento é geralmente dividido em três categorias principais: manejo do agravamento agudo/recidivas, terapia modificadora da doença e manejo sintomático. A terapia modificadora da doença deve ser manejada por um neurologista. Intervenções não farmacológicas, como treinamento cognitivo e intervenções psicológicas, também podem ser benéficas para pacientes com esclerose múltipla (EM), particularmente com relação a desfechos de qualidade de vida.[34] Entretanto, as evidências que dão suporte a muitas dessas intervenções não farmacológicas são inconclusivas.[35]

Várias abordagens alimentares, como as dietas paleolítica, sem glúten, Swank, Wahls ou Mediterrânea, foram promovidas para pessoas com esclerose múltipla (EM). Não há estudos de alta qualidade atuais que forneçam evidências suficientes para recomendar uma abordagem em detrimento de outra. Esse é um ponto chave de pesquisas em andamento.

Manejo do quadro agudo de recidivas

O primeiro passo no manejo de agravamento agudo e/ou recidiva é certificar-se de que não há doença ou infecção concomitante. Pacientes com EM costumam sentir agravamento da doença durante infecções do trato urinário (que podem ser assintomáticas), sinusite, infecção viral, celulite e outras infecções da pele, ou febres por qualquer causa. Infecções subjacentes devem ser tratadas adequadamente.

Se a recidiva afetar a função (por exemplo, deterioração da visão ou visão dupla, dificuldade para caminhar ou dificuldade de usar a mão em decorrência de problemas de coordenação ou fraqueza), tratamento com alta dose de metilprednisolona e redução gradual oral podem ser oferecidos se não forem contraindicados por infecção ou hipertensão ou diabetes mal controlada.[36] [37] Não se sabe se este tratamento tem algum efeito de longo prazo sobre a incapacidade, mas frequentemente se observa melhora dos sintomas. A via de administração padrão é a intravenosa; no entanto, se ela não for possível, a administração de altas doses por via oral também pode ser considerada e é não inferior à administração intravenosa.[38] Existem vários esquemas orais; portanto, um especialista deve ser consultado ao se escolher um esquema oral.

Em casos de neuromielite óptica (síndrome de Devic), o tratamento com alta dose de corticosteroide intravenoso ainda é a primeira opção, mas uma redução oral gradual em 4 a 6 semanas é necessária para prevenir o efeito rebote. Pacientes com incapacidade grave ou com rápida progressão podem se beneficiar de plasmáfereze[39] ou plasmáfereze associada a corticosteroides intravenosos.[40]

Terapia modificadora da doença - síndrome clinicamente isolada (SCI)

Existem evidências que dão suporte à redução do risco de progressão para EM clinicamente definida com tratamento imunomodulatório da SCI.[41] As terapias modificadoras da doença recomendadas para pacientes com primeiro episódio clínico e características na ressonância nuclear magnética (RNM) compatíveis com EM incluem: glatirâmer, betainterferona 1b e betainterferona 1a.

Terapia modificadora da doença - EM remitente recidivante (EMRR)

A terapia modificadora da doença deve ser considerada em todos os pacientes com EMRR, embora alguns possam ter um curso benigno ou estar em uma faixa etária (geralmente >55 anos) em que os benefícios da terapia modificadora da doença podem não ser tão claros. Embora não haja diretrizes rigorosas para a escolha de terapias modificadoras da doença na EMRR, apresentações de betainterferona, glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida geralmente são considerados agentes de "primeira linha".[42] [43] Em alguns países, o fingolimode também pode ser usado como um agente de primeira linha. No entanto, fingolimode, natalizumabe e alemtuzumabe costumam ser reservados sobretudo para pacientes que apresentam doença mais agressiva e/ou não toleram ou não respondem a outros agentes.[42] [43] [44] O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 semelhante ao rituximabe, foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA) na Europa e pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de formas recidivantes de EM.[45] [46]

As preparações com betainterferona são metabolizadas pelo fígado e requerem monitoramento periódico do hemograma completo e da função hepática. Outra preparação é o glatirâmer, que não tem os efeitos colaterais semelhantes à gripe das interferonas, mas pode levar 6 a 9 meses para fazer efeito clínico.[47] [48] Essas preparações diferem quanto ao seu modo de administração (por via subcutânea ou intramuscular) e à frequência da injeção. Embora os mecanismos exatos sejam desconhecidos, percebe-se que esses medicamentos interferem na formação de novas placas desmielinizantes no sistema nervoso central e têm taxas de redução das recidivas de cerca de 30% em ensaios de fase III.[49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] Além disso, um estudo em longo prazo mostrou que o tratamento precoce com a preparação de betainterferona 1b está associado a uma sobrevida prolongada em pacientes com EMRR inicialmente virgens de tratamento.[56] Reações no local da injeção e um amplo espectro de eventos adversos cutâneos generalizados são frequentemente relatados com essas terapias modificadoras de doença, em particular as formulações subcutâneas.[57] Entretanto, a maioria é leve e não requer cessação da terapia. Uma revisão também observou que não houve diferença quanto a tolerância e adesão entre as terapias modificadoras da doença.[58] O glatirâmer está disponível em diferentes formulações subcutâneas que podem ser administradas uma vez ao dia ou três vezes por semana.[59] A betapeginterferona 1a também está disponível em formulação subcutânea e é administrada a cada 2 semanas.[60]

Fumarato de dimetila, teriflunomida e fingolimode são medicamentos orais aprovados pela FDA nos EUA para uso em adultos com EMRR. Na Europa, o fingolimode é aprovado para EMRR,[61] ao passo que o fumarato de dimetila e a teriflunomida estão sob revisão para esta indicação.

O fumarato de dimetila é um derivado do ácido fumárico com propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Seu mecanismo de ação não é compreendido completamente, mas acredita-se que envolva a ativação da via do antioxidante Nrf2.[62] Comprovou-se que ele reduz as taxas de recidiva anuais em cerca de 40% a 50% quando comparado com placebo.[62] [63] O monitoramento das contagens sanguíneas é necessário durante a terapia. Possíveis efeitos adversos incluem rubor no corpo inteiro, eventos gastrointestinais e cefaleia. Os efeitos gastrointestinais são temporários e geralmente duram cerca de 8 semanas após o início do tratamento, e são reduzidos pela ingestão do medicamento com alimentos, especialmente aqueles que contêm algum tipo de gordura ou óleo. Tratamentos de venda livre para pirose e dispepsia podem ser usados para ajudar a aliviar esses efeitos adversos. O rubor em todo o corpo pode continuar ao longo do tratamento, embora possa ser controlado com o uso de aspirina. Foram relatados alguns casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em pacientes que usavam fumarato de dimetila.[64] O fator de risco comum parece ser linfopenia

persistente.[64] Recomenda-se o monitoramento das contagens de linfócitos a cada 6 meses durante a terapia. Casos clinicamente significativos de lesão hepática em pacientes tratados com fumarato de dimetila foram relatados no cenário de pós-comercialização. O início variou de poucos dias a vários meses após o começo do tratamento. Os testes da função hepática devem ser obtidos inicialmente e considerados em intervalos de 6 a 12 meses.

A teriflunomida é um imunossupressor seletivo com propriedades anti-inflamatórias; acredita-se que seu mecanismo de ação envolve o bloqueio da enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase (DHO-DH), ocasionando, portanto, redução da proliferação de linfócitos.[65] Comprovou-se que ele reduz as taxas anuais de recidiva em cerca de 31% quando comparado com placebo.[65] O monitoramento com exames de sangue é requerido durante a terapia; especificamente, função hepática (todos os meses por 6 meses) e testes para tuberculose ao início. Como esse medicamento pode estar associado à teratogenicidade, ele não é recomendado para uso em pacientes do sexo feminino ou masculino que planejam ter filhos após o uso do medicamento (um protocolo de quelação deve ser realizado antes da concepção). Pacientes que tomam teriflunomida também podem ter eventos gastrointestinais como náuseas e diarreias e pressão arterial elevada, assim como afinamento e queda dos cabelos, nos primeiros 8 meses do tratamento.

O fingolimode é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), cujo mecanismo de ação envolve impedir a saída de linfócitos dos linfonodos.[66] Comprovou-se que ele reduz as taxas anuais de recidiva em 54% quando comparado com placebo. Também foi comprovada a redução da atividade da lesão inflamatória avaliada por RNM e a perda de volume de tecido encefálico comparado com placebo em pacientes com EMRR.[67] Como o fingolimode é um modulador não seletivo do receptor de S1P e esses receptores são encontrados em todo o corpo, os possíveis efeitos adversos incluem bradicardia persistente, broncoconstrição e edema macular. A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido apresentou novas contraindicações relativas ao uso do fingolimode em pacientes com distúrbios cardíacos preexistentes.[68] Os pacientes precisam de eletrocardiograma (ECG) e de exame oftalmológico (de preferência que inclua tomografia de coerência óptica [TCO]) antes de iniciar o fingolimode. A LEMP também foi relatada com o uso do fingolimode em pacientes que não receberam tratamento prévio com natalizumabe. Deve ser feita uma RNM inicial, bem como RNMs de rotina durante o tratamento. Casos de carcinoma basocelular também foram relatados em pacientes que tomam fingolimode, e o medicamento é contraindicado em pacientes com carcinoma basocelular. Os pacientes devem ser monitorados ao tomarem a primeira dose para início do tratamento; o protocolo exato varia, mas deve envolver o monitoramento da frequência cardíaca quanto à ocorrência de bradicardia. As recomendações atuais incluem a obtenção de um ECG antes da dosagem e 6 horas após o início da medicação. Os pacientes também precisarão de hemograma completo periódico e monitoramento da função hepática, havendo possibilidade de reativação fatal de infecções pelo vírus do herpes.[66] [69] Os pacientes também precisarão repetir a TCO 3 a 4 meses após o início da medicação. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de cefaleias graves, as quais podem decorrer de vasoespasmo, e de problemas pulmonares como dispneia e redução da capacidade vital.[66] [69] Há relatos de agravamento intenso da EM após a interrupção do fingolimode. Às vezes, a doença pode se tornar muito pior do que antes do início ou durante o uso da medicação. Embora rara, pode ocorrer incapacidade permanente. Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto à presença de evidências de exacerbação do quadro clínico após a interrupção do tratamento.[70]

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal que é dado por infusão intravenosa a cada 4 semanas. Ele reduz as taxas anuais de recidiva em mais de 60%.[71] O produto foi inicialmente liberado para uso no outono de 2004, mas recolhido em fevereiro de 2005 em virtude do relato de 2 casos de LEMP

em pacientes com EM que haviam tomado natalizumabe durante os ensaios clínicos.[72] [73] O natalizumabe só está disponível sob esquemas de prescrição específicos em alguns países. Tanto a eficácia do medicamento quanto o risco de LEMP foram confirmados posteriormente.[74] [75] Um exame de sangue para anticorpos contra o vírus John Cunningham (VJC) está disponível no momento, o que permite a estratificação do risco do possível desenvolvimento de LEMP. Acredita-se que o aumento do risco de desenvolvimento da LEMP esteja associado à positividade do anticorpo contra o VJC (especialmente com títulos mais altos do anticorpo), ao período de tempo em que o paciente esteve em uso de natalizumabe e à exposição prévia a quimioterapia ou agentes imunossupressores (não incluindo corticosteroides).[75] [76] As diretrizes de monitoramento para vigilância da LEMP em pacientes usando natalizumabe estão em constante evolução, mas muitos médicos estão obtendo títulos de VJC a cada 3 a 6 meses e RNMs cranioencefálicas a cada 6-12 meses. Em pacientes considerados sob risco mais alto de LEMP, o natalizumabe deve ser continuado apenas se os benefícios superarem os riscos. Recomenda-se monitoramento de RNM cranioencefálica a cada 3-6 meses nesses grupos de alto risco.

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal aprovado para uso em diversos países, incluindo os EUA.[77] [78] [79] Ele é administrado em infusão intravenosa por 2 ciclos de tratamento separados por 12 meses. Esse tratamento pode ser considerado em pacientes com resposta insatisfatória a terapias anteriores. Uma revisão Cochrane concluiu que o alentuzumabe é melhor que a betainterferona 1a na redução da proporção de pacientes com EMRR apresentando recidivas, progressão da doença, alteração na escala expandida do estado de incapacidade (expanded disability status scale - EDSS) e desenvolvimento de novas lesões em T2 na RNM ao longo de 24 a 36 meses. Os eventos adversos mais relatados com alentuzumabe foram reações associadas à infusão, infecções e eventos autoimunes.[80] Comparações semelhantes com outros medicamentos mais modernos ainda não foram feitas, e os achados desta revisão não podem ser extrapolados para todas as terapias modificadoras da doença (TMD). Especialistas e equipamentos necessários para o diagnóstico e tratamento atempado de reações adversas devem estar disponíveis. Os efeitos adversos do alentuzumabe incluem risco de afecções autoimunes graves, às vezes fatais; risco de reações graves e com risco de vida à infusão; e um aumento do risco de malignidades, incluindo câncer de tireoide, melanoma e distúrbios linfoproliferativos. Há relatos de casos raros mas graves de AVC e rupturas no revestimento das artérias da cabeça e do pescoço (dissecção arterial) em pacientes logo após o tratamento com alentuzumabe (geralmente dentro de 1 dia). Esta intercorrência pode causar incapacidade permanente e até mesmo morte. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do AVC e da dissecção arterial a cada infusão de alentuzumabe e aconselhados a procurar atendimento médico urgente caso apresentem sintomas.[81]

Em março de 2018, o daclizumabe foi voluntariamente retirado do mercado mundial pelo fabricante em razão de preocupações crescentes quanto à sua segurança. Os médicos são aconselhados a examinar os pacientes que estão usando o medicamento e substituí-lo por um tratamento alternativo o mais rapidamente possível.[82] [83] Há relatos de casos de encefalite mediada imunologicamente que ocorreram vários meses após a descontinuação do daclizumabe. No Reino Unido, a MHRA aconselha monitorar a presença de encefalite por 12 meses após a descontinuação do daclizumabe e informar todos os pacientes que descontinuaram o daclizumabe e respectivos cuidadores sobre os sintomas comuns da encefalite e a necessidade de entrar imediatamente em contato com o médico responsável em caso de ocorrência.[84]

A cladribina (formulação oral) foi licenciada pela EMA para o tratamento de pacientes adultos com EM recidivante altamente ativa.

Há incertezas em relação aos possíveis riscos a neonatos devido ao uso de medicamentos modificadores da doença antes da concepção e durante a gravidez; contudo, recomenda-se que os medicamentos modificadores da doença sejam descontinuados antes da concepção.[85] Durante o período pós-parto, há evidências que sugerem que a amamentação pode reduzir as recidivas em pacientes com EM, mas este achado requer investigações adicionais.[86]

O cenário em transformação das terapias para EM levanta questões sobre o momento exato de trocar de terapia, a sequência de medicamentos e os riscos da descontinuação. Para pacientes com a doença altamente ativa antes do início dessas terapias, deve-se levar em consideração um breve período de wash-out ou um tempo mínimo sem a terapia modificadora da doença.

Terapia modificadora da doença - EM progressiva

Pacientes que sofrem uma progressão rápida ou que apresentam um misto de progressão e recidivas podem ser tratados com muitos dos medicamentos usados para EMRR. Os seguintes medicamentos são recomendados para "formas recorrentes de EM": betainterferona 1a, betainterferona 1b, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila e alentuzumabe. Entretanto, embora as preparações com betainterferona sejam efetivas para tratar a forma remitente recorrente da EM, elas não parecem impedir o desenvolvimento de incapacidade física permanente na doença progressiva secundária.[87] [88] [89]

A mitoxantrona é recomendada para uso na EM progressiva secundária e na remitente recorrente em agravamento. É um medicamento antineoplásico intravenoso com um amplo mecanismo que envolve a supressão de células T, B e macrófagos. Foi demonstrado que ela reduz quase à metade as taxas anuais de recorrência em pacientes com EMRR e EM progressiva secundária (EMPS). Contudo, é pouco tolerada em virtude dos efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal e à fadiga. Ele também tem o potencial de causar efeitos adversos sérios, incluindo cardiotoxicidade (que requer o monitoramento regular da fração de ejeção ventricular esquerda) e leucemia mielogênica aguda e, portanto, é raramente utilizado.[90] [91]

É necessário monitoramento rigoroso da função hepática e das contagens sanguíneas; nem a mitoxantrona nem outros imunossuppressores sistêmicos devem ser usados em pacientes com infecções do trato urinário frequentes ou com doença concomitante.[92]

Pulsos com metilprednisolona intravenosa têm sido usados regularmente com algum benefício em pacientes com EMPS, mas não há consenso quanto à dosagem ideal. Ela pode ser considerada em pacientes que não têm outras opções de tratamento; contudo, o benefício deve ser ponderado em relação aos possíveis efeitos adversos.

O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 semelhante ao rituximabe, foi aprovado pela EMA na Europa e pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de formas recidivantes de EM.[46] No entanto, nem todos os pacientes com EMPP podem se beneficiar dessa terapia. Este medicamento não foi estudado em pacientes com mais de 55 anos de idade ou naqueles com incapacidade grave (escala expandida do estado de incapacidade [expanded disability status scale - EDSS] >6.5). Assim, na Europa, é aprovado apenas na EMPP da fase inicial.

Outros medicamentos que têm sido usados incluem aqueles para EMRR, ciclofosfamida, metotrexato e azatioprina, mas não há consenso em relação aos benefícios na EMPP.[93] Esses medicamentos podem ser usados em locais onde o ocrelizumabe não está disponível.

Manejo sintomático - fadiga

Tratamento não farmacológico

- Antes de pressupor que o paciente sofre de fadiga relacionada à EM, os profissionais de saúde devem obter um hemograma completo com diferencial, níveis de hormônio estimulante da tireoide, vitamina B12 e vitamina D, além de uma breve história do sono.
- Alguns pacientes com EM que reclamam de fadiga simplesmente não estão dormindo o suficiente ou têm hábitos e higiene do sono de má qualidade ou ingerem quantidades excessivas de café. Outros pacientes têm perturbações do sono em decorrência de depressão, pernas inquietas, espasticidade, dor ou frequência vesical, e devem receber tratamento adequado para essas condições. O uso de cafeína e de álcool é problemático em pacientes com EM por conta dos efeitos vesicais, bem como da interrupção do sono. Alguns pacientes apresentam distúrbios do sono concomitantes, como apneia do sono.
- A maioria dos pacientes com EM se beneficiaria de programas de exercícios regulares, os quais também promovem um sono reparador e reduzem a fadiga.[94] [95] [96] [97] [98] O treinamento progressivo da resistência (TPR) é uma ferramenta de reabilitação que também pode ajudar a reduzir a fadiga.[99] Alguns pacientes com EM podem se beneficiar de terapias de mente-corpo, como ioga e relaxamento. Embora as evidências que dão suporte a este tipo de terapia para EM sejam limitadas, elas são relativamente seguras e podem ser usadas em conjunto com o tratamento farmacológico.[100]

Tratamento farmacológico

- Se o paciente continuar queixando-se de fadiga após as recomendações acima, pode-se testar a amantadina. Os efeitos colaterais incluem livedo reticular e perturbações ocasionais dos processos cognitivos.
- Medicamentos alternativos são modafinila ou armodafinila.[101] Embora não tenha sido demonstrado que o metilfenidato e a anfetamina e/ou dextroanfetamina sejam efetivos nos ensaios, alguns pacientes respondem favoravelmente a eles na prática.

Manejo sintomático - comprometimento da marcha

Tratamento não farmacológico

- Vários esquemas de fisioterapia demonstraram melhorar a marcha e o equilíbrio em pacientes com EM, particularmente aqueles com níveis leves a moderados de incapacidade.[102] [103] [104] O TPR é uma ferramenta de reabilitação que também pode ajudar a melhorar o equilíbrio.[99]

Tratamento farmacológico

- O tratamento específico para comprometimento da marcha e diminuição da resistência consiste em fampridina, um medicamento por via oral relativamente novo.[105] Acredita-se que este bloqueador do canal de potássio dependente de voltagem melhore a condução nas vias desmielinizadas. Mais de um terço dos pacientes tratados com fampridina mostraram melhora consistente na velocidade de marcha e caminharam, em média, 25% mais rápido. Embora se saiba que a fampridina provoca convulsões em doses excessivas, a incidência de convulsões na dose recomendada não foi maior que com placebo nos ensaios clínicos. Entretanto, a vigilância

pós-comercialização encontrou um aumento do risco de convulsões com fampridina que foi considerado estatisticamente significativo.[105] Os pacientes devem ter níveis de creatinina normais e não ter história de convulsões antes do início dessa medicação.[106] Além disso, os profissionais de saúde devem ser rápidos no monitoramento de convulsões em pacientes que tomam fampridina e fornecer orientações adequadas. Acredita-se que as convulsões associadas à fampridina podem estar relacionadas à dosagem; portanto, o medicamento deve ser administrado em intervalos de, pelo menos, 12 horas.

Manejo sintomático - sintomas sensitivos

Os pacientes com EM reclamam, com frequência, de parestesias e outras sensações desagradáveis. Elas não precisam ser tratadas com medicamentos, mas isso pode ser feito se os sintomas incomodarem o paciente ou interferirem em sua função.[107]

Exacerbações ou recidivas que envolvem somente sintomas sensitivos, como parestesias, não requerem corticosteroides intravenosos e podem ser tratadas com doses baixas de anticonvulsivantes, como a gabapentina ou os derivados carbamazepínicos mais novos.[108]

Manejo sintomático - espasticidade

Pacientes com EM frequentemente têm aumento do tônus muscular, principalmente nas pernas. Isso pode ser bastante desagradável e doloroso, perturbando o sono com câibras dolorosas nas panturrilhas e prejudicando, também, a deambulação.

A primeira linha de manejo é procurar um fisioterapeuta experiente, que é a pessoa mais indicada para recomendar exercícios de alongamento leves.

O tratamento da constipação e disfunção vesical também pode ser útil.

A espasticidade pode ser tratada com baclofeno. Os efeitos colaterais incluem fadiga, confusão mental e manifestação de fraqueza muscular subjacente, fazendo com que os pacientes se queixem do aumento da fraqueza. A tizanidina também é útil mas mais sedativa, e é particularmente útil ao deitar. A tizanidina pode afetar a função hepática e reduzir a pressão arterial e não deve ser usada com ciprofloxacino, que potencializa sua ação.[109]

Clonazepam ou gabapentina podem ser muito úteis para espasmos e pernas inquietas ao deitar.

As bombas intratecais que fornecem uma taxa constante ou variável de baclofeno são uma opção para pacientes em cadeiras de rodas ou acamados nos quais a espasticidade limita a capacidade de sentar em uma cadeira ou de realizar a higiene pessoal, bem como em determinados pacientes ambulatoriais que são afetados pelos efeitos colaterais dos medicamentos antiespasmódicos em dose oral alta.

Injeções localizadas de toxina botulínica demonstraram ser efetivas no tratamento antiespasmódico na EM, com benefício máximo geralmente obtido com fisioterapia concomitante. O tratamento da espasticidade deve levar em conta o potencial benefício sintomático do tratamento em relação a uma possível diminuição da força funcional.[110] [111]

Manejo sintomático - disfunção urinária

Não há consenso atualmente sobre o manejo da disfunção urinária em pacientes com EM, e este tópico permanece controverso.[112] Além disso, a natureza progressiva da EM pode tornar o manejo de sintomas, como a disfunção urinária, difícil e complexo.

A otimização do manejo da bexiga pode exigir consultas com um urologista, com um neurologista ou com um uroginecologista para testes e tratamento adequados, mas algumas medidas simples podem ser muito úteis.

Pacientes com EM devem limitar a ingestão de cafeína, assim como as "águas vitaminadas", pois são fontes significativas de irritação vesical, causando polaciúria.

A função da bexiga também pode melhorar com o manejo da constipação e o esvaziamento cronometrado simples.

As infecções assintomáticas da bexiga são um grande problema na EM, particularmente se os pacientes têm retenção urinária; medidas preventivas, como aumento da ingestão de líquidos e antibióticos profiláticos, podem ser necessárias. Apesar de haver poucos dados de suporte na literatura médica, alguns pacientes consideram que o consumo de cápsulas de arando (oxicoco) reduz substancialmente a incidência de infecções do trato urinário.

A oxibutinina e outros agentes, como solifenacina, darifenacina, tolterodina, fesoterodina e tróspio, podem ser utilizados para reduzir a polaciúria, mas deve-se avaliar se há resíduo pós-miccional antes de receitar esses agentes.

Injeções de toxina botulínica também foram efetivas no tratamento do excesso de atividade do músculo detrusor e para redução da frequência, urgência e incontinência urinárias.[110] [113] [114] O autocateterismo intermitente geralmente é necessário após esse tratamento.

Alguns pacientes com EM podem se beneficiar de terapias de mente-corpo, como ioga e relaxamento. Embora as evidências que dão suporte a este tipo de terapia para EM sejam limitadas, elas são relativamente seguras e podem ser usadas em conjunto com o tratamento farmacológico.[100]

Manejo sintomático - tremor

Pacientes com EM podem exibir tremores de vários tipos. É importante diferenciar tremores verdadeiros de clônus (do tornozelo ou do joelho), o qual pode ser manejado como espasticidade; sintomas paroxísticos, que podem responder melhor a anticonvulsivantes; ou tremores de causas variadas, como ansiedade ou hipertireoidismo. O tremor mais incapacitante e difícil de manejar na EM é o cerebelar, que pode envolver a cabeça, o tronco e os membros, assim como a voz. Em casos graves, o tremor isoladamente impede a deambulação e, muitas vezes, inibe o desempenho de atividades da vida diária, como vestir-se, fazer a higiene pessoal e alimentar-se.

Muitos medicamentos foram testados para tremores na EM, mas os mais comuns são propranolol, primidona e clonazepam. É necessária cautela com cada uma dessas terapias em virtude dos possíveis efeitos colaterais. O propranolol pode produzir efeitos colaterais de hipotensão e depressão. A primidona pode ser muito sedativa e é, portanto, frequentemente iniciada com uma dose única à noite, que pode ser aumentada para um esquema de dosagem de 3 vezes ao dia, dependendo da resposta clínica. O clonazepam também é sedativo e pode causar dependência. Em geral, inicia-se com uma dose baixa, que pode ser ajustada para doses mais altas dependendo da resposta clínica.[115] [116]

[VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
recidiva aguda que afeta a função		
■ com agravamento intenso	1a	metilprednisolona
	mais	plasmaférese
Em curso (resumo)		
esclerose múltipla (EM) remitente recidivante		
■ com fadiga	1a	imunomoduladores
	mais	modificação do estilo de vida e/ou terapia não farmacológica
■ com polaciúria	adjunto	medicamento
	mais	modificação do estilo de vida ± terapias mente-corpo ± medicação
■ com sintomas sensitivos (dor e disestesia)	mais	anticonvulsivantes em baixas doses
■ com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)	mais	fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos
■ com tremor	mais	terapia medicamentosa
■ com comprometimento da marcha	mais	fisioterapia e/ou treinamento progressivo de resistência (TPR)
	adjunto	fampridina
esclerose múltipla (EM) progressiva secundária		
■ com fadiga	1a	metilprednisolona
	mais	modificação do estilo de vida ± medicação
■ com polaciúria	mais	modificação do estilo de vida ± medicação
■ com sintomas sensitivos (dor e disestesia)	mais	anticonvulsivantes em baixas doses
■ com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)	mais	fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos
■ com tremor	mais	terapia medicamentosa

Em curso		(resumo)	
■	com comprometimento da marcha	mais	fisioterapia ± fampridina
esclerose múltipla (EM) progressiva primária			
		1a	consideração para terapia medicamentosa
■	com fadiga	mais	modificação do estilo de vida ± medicação
■	com polaciúria	mais	modificação do estilo de vida ± medicação
■	com sintomas sensitivos (dor e disestesia)	mais	anticonvulsivantes em baixas doses
■	com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)	mais	fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos
■	com tremor	mais	terapia medicamentosa
■	com comprometimento da marcha	mais	fisioterapia ± fampridina

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

recidiva aguda que afeta a função

recidiva aguda que afeta a função

1a

metilprednisolona

Opções primárias

» **metilprednisolona**: 1000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias; vários esquemas orais foram relatados, consulte um especialista para obter orientação quanto a dosagens orais

» Pacientes com EM que apresentam recidiva aguda com sintomas que afetam o funcionamento (por exemplo, caminhar, visão) podem se beneficiar da metilprednisolona em doses elevadas.[37] A via de administração padrão é a intravenosa; no entanto, se ela não for possível, a administração de altas doses por via oral também pode ser considerada e é não inferior à administração intravenosa.[38] Existem vários esquemas orais; portanto, um especialista deve ser consultado ao se escolher um esquema oral.

» Deve-se rastrear se o paciente tem alguma infecção e, em pacientes diabéticos, é necessário o cuidado de monitorar a glicose sérica.

» Em geral, o tratamento é feito com a administração de doses altas durante 3 dias, mas, em casos de recidiva grave, pode ser administrado por 5 dias.

» Em casos de neuromielite óptica (síndrome de Devic), é necessária uma redução oral gradual, geralmente 6 semanas, para evitar que haja efeito rebote.

■ com agravamento intenso

mais

plasmaférese

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com incapacidade grave ou com rápida progressão podem se beneficiar de plasmaférese[39] ou plasmaférese associada a corticosteroides intravenosos.[40]

Em curso

Em curso

esclerose múltipla (EM) remitente recidivante

esclerose múltipla (EM)
remitente recidivante

1a

imunomoduladores

Opções primárias

» [betainterferona 1a](#): 30 microgramas por via intramuscular uma vez por semana; ou 44 microgramas por via subcutânea três vezes por semana
A dose depende da marca e da formulação usada.

OU

» [betainterferona 1b](#): 250 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia em dias alternados

OU

» [betapeginterferona 1a](#): 63 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia inicialmente no dia 1, aumentar para 94 microgramas uma vez ao dia no dia 15, em seguida 125 microgramas a cada 2 semanas daí em diante

OU

» [glatirâmer](#): (solução de 20 mg/ml) 20 mg por via subcutânea uma vez ao dia; (solução de 40 mg/ml): 40 mg por via subcutânea três vezes por semana

OU

» [teriflunomida](#): 7-14 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» [fumarato de dimetila](#): 120-240 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» [fingolimode](#): 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» [natalizumabe](#): 300 mg por via intravenosa uma vez a cada 4 semanas

Em curso

OU

» **alantuzumabe**: 12 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias consecutivos no primeiro ciclo de tratamento, depois 12 mg por via intravenosa diariamente por 3 dias consecutivos administrados 12 meses mais tarde

OU

» **ocrelizumabe**: 300 mg por via intravenosa em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg em dose única 2 semanas depois e, em seguida, 600 mg a cada 6 meses

Opções terciárias

» **cladribina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose oral

» A terapia modificadora da doença deve ser oferecida a todos os pacientes com EM remitente recidivante (EMRR), embora alguns possam ter um curso tão benigno ou estar em uma faixa etária em que os benefícios da terapia modificadora possam ser menos claros.

» Embora não haja diretrizes rigorosas para a escolha de terapias modificadoras da doença na EMRR, preparações de betainterferona, glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida geralmente são considerados agentes de "primeira linha".[42] [43] Em alguns países, o fingolimode também pode ser usado como um agente de primeira linha. No entanto, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe costumam ser reservados sobretudo para pacientes que apresentam doença mais agressiva e/ou não toleram ou não respondem a outros agentes.[42] [43]

» A teriflunomida pode estar associada à teratogenicidade e, portanto, não é recomendada para uso em pacientes do sexo feminino ou masculino que planejam ter filhos após o uso do medicamento.

» Casos clinicamente significativos de lesão hepática em pacientes tratados com fumarato de dimetila foram relatados no cenário de pós-comercialização. O início variou de poucos dias a vários meses após o começo do tratamento. Foram relatados alguns casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em pacientes que fazem uso de

Em curso

fumarato de dimetila e que têm linfopenia persistente.[64]

» O natalizumabe está associado a maior risco de LEMP.[74] [75]

» O fingolimode pode causar bradicardia persistente, o que pode aumentar o risco de arritmias cardíacas graves. A Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido apresentou novas contraindicações relativas ao uso de fingolimode em pacientes com distúrbios cardíacos preexistentes.[68] Há relatos de agravamento intenso da EM depois de interromper o uso de fingolimode, o que, embora raro, pode resultar em incapacidade permanente.[70] Casos de LEMP em pacientes que não fizeram tratamento prévio com natalizumabe e casos de carcinoma basocelular também já foram relatados com o uso de fingolimode.

» Há relatos de casos raros mas graves de AVC e rupturas no revestimento das artérias da cabeça e do pescoço (dissecção arterial) logo após o tratamento com alemtuzumabe. Esta intercorrência pode causar incapacidade permanente ou morte.[81] Outros efeitos adversos do alemtuzumabe incluem risco de afecções autoimunes graves, às vezes fatais; risco de reações graves à infusão, com risco de vida; e aumento do risco de algumas malignidades.

» O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 semelhante ao rituximabe, foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA) na Europa e pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de formas recidivantes de EM.[45] [46]

» A cladribina (formulação oral) foi licenciada pela EMA para o tratamento de pacientes adultos com EM recidivante altamente ativa.

» Há dúvidas em relação ao potencial de danos em neonatos com o uso de medicamentos modificadores da doença antes da concepção e durante a gravidez; contudo, recomenda-se que os medicamentos modificadores da doença sejam descontinuados antes da concepção.[85]

» Para pacientes com a doença altamente ativa antes do início dessas terapias, deve-se levar em consideração um breve período de wash-out ou um tempo mínimo sem a terapia modificadora da doença.

Em curso

■ com fadiga

mais

modificação do estilo de vida e/ou terapia não farmacológica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A maioria dos pacientes com EM se beneficia de programas de exercícios regulares.[94] [95] [96] [97] [98] Práticas de boa higiene do sono também devem ser incentivadas.

» O treinamento progressivo de resistência é uma ferramenta de reabilitação que também pode ajudar a reduzir a fadiga.[99]

» Alguns pacientes podem se beneficiar de terapias de mente-corpo, como ioga e relaxamento. Embora as evidências que dão suporte a este tipo de terapia para EM sejam limitadas, elas são relativamente seguras e podem ser usadas em conjunto com o tratamento farmacológico.[100]

adjunto

medicamento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amantadina**: 100 mg por via oral pela manhã e 100 mg à tarde no máximo até as 14-15 horas

OU

» **modafinila**: 100-200 mg por via oral pela manhã, repetir quando necessário à tarde

OU

» **armodafinila**: 150-250 mg por via oral pela manhã

» Se o paciente ainda se queixar de fadiga após as recomendações acima, pode-se experimentar amantadina, modafinila[101] ou armodafinila.

■ com polaciúria

mais

modificação do estilo de vida ± terapias mente-corpo ± medicação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mudanças no estilo de vida**: evitar cafeína e "águas vitaminadas"; considerar terapias de mente-corpo, como ioga e relaxamento

Em curso

Opções secundárias

» **oxibutinina**: 5 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia

OU

» **tolterodina**: 1-2 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 2-4 mg (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **solifenacina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **darifenacina**: 7.5 a 15 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **fesoterodina**: 4-8 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Cafeína e "águas vitaminadas" devem ser evitadas.

» A presença de infecção do trato urinário deve ser descartada.

» Pode ser necessário fazer uma avaliação completa com um urologista e excluir a retenção urinária. Não há consenso atualmente sobre o manejo da disfunção urinária em pacientes com EM, e este tópico permanece controverso.[112]

» A oxibutinina e outros agentes, como solifenacina, darifenacina, fesoterodina e tolterodina, podem ser utilizados para sintomas de polaciúria se não houver retenção.

» Injeções de toxina botulínica e autocateterismo intermitente são opções adicionais de tratamento.

» Alguns pacientes com EM podem se beneficiar de terapias de mente-corpo, como ioga e relaxamento. Embora as evidências que dão

Em curso

■ com sintomas sensitivos (dor e disestesia)

mais

suporte a este tipo de terapia para EM sejam limitadas, elas são relativamente seguras e podem ser usadas em conjunto com o tratamento farmacológico.[100]

anticonvulsivantes em baixas doses

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gabapentina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 100 mg/dia até 300 mg uma vez ao dia ao deitar; ou 100-300 mg três vezes ao dia

OU

» **pregabalina**: 150 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, aumentar após 2-3 dias para 300 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **carbamazepina**: 200-400 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **oxcarbazepina**: 150-300 mg por via oral duas vezes ao dia

» Esses sintomas nem sempre requerem tratamento. Contudo, se incomodarem o paciente ou se interferirem em sua funcionalidade, pode-se usar uma dose baixa de anticonvulsivante.

■ com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)

mais

fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alongamento leve**

Opções secundárias

» **baclofeno**: 5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose a cada 3 dias, máximo de 80 mg/dia

Em curso

OU

» **tizanidina**: 2-4 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.5 a 1 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **gabapentina**: 100-300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose**Opções terciárias**» **baclofeno intratecal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Leves exercícios de alongamento devem ser recomendados por um fisioterapeuta.

■ com tremor

mais

terapia medicamentosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias» **propranolol**: 5 mg duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose até 20 mg duas vezes ao dia

OU

» **primidona**: 50 mg uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 12.5 mg/dia até 50 mg três vezes ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.25 mg três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose até 1 mg três vezes ao dia

» É necessária cautela com cada uma dessas terapias medicamentosas. O propranolol pode produzir efeitos colaterais de hipotensão e depressão. A primidona e o clonazepam podem

Em curso

■ com comprometimento da marcha

mais

ser sedativos, e o clonazepam também pode causar dependência.

» Os medicamentos devem ser sempre iniciados com uma dose baixa, a qual pode ser aumentada de acordo com a resposta clínica.

fisioterapia e/ou treinamento progressivo de resistência (TPR)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Vários esquemas de fisioterapia demonstraram melhorar a marcha e o equilíbrio em pacientes com EM, em particular naqueles com níveis leves a moderados de incapacidade.[102] [103] [104]

» O TPR é uma ferramenta de reabilitação que também pode ajudar a melhorar o equilíbrio.[99]

adjunto

fampridina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fampridina**: 10 mg por via oral a cada 12 horas

» O tratamento específico para comprometimento da marcha e diminuição da resistência consiste em fampridina, um medicamento por via oral relativamente novo.[106]

» Os pacientes devem ter níveis de creatinina normais e não ter história de convulsões antes do início dessa medicação. Os profissionais de saúde devem monitorar as convulsões em pacientes que tomam esse medicamento e fornecer orientação adequada ao paciente. Acredita-se que as convulsões associadas à fampridina podem estar relacionadas à dosagem; portanto, o medicamento deve ser administrado em intervalos de, pelo menos, 12 horas.

esclerose múltipla (EM) progressiva secundária**esclerose múltipla (EM) progressiva secundária**

1a

metilprednisolona**Opções primárias**

» **metilprednisolona**: 1000 mg por via oral uma vez ao mês; ou 1000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias a cada 2 meses

Em curso

■ com fadiga

mais

» Pulsos com metilprednisolona intravenosa têm sido usados regularmente com algum benefício em pacientes com EM progressiva secundária (EMPS), mas não há consenso quanto à dosagem ideal. Ela pode ser considerada em pacientes que não têm outras opções de tratamento, mas o benefício deve ser ponderado em relação aos possíveis efeitos adversos.

modificação do estilo de vida ± medicação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amantadina**: 100 mg por via oral pela manhã e 100 mg à tarde no máximo até as 14-15 horas

OU

» **modafinila**: 100-200 mg por via oral pela manhã, repetir quando necessário à tarde

OU

» **armodafinila**: 150-250 mg por via oral pela manhã

» A maioria dos pacientes com EM se beneficia de programas de exercícios regulares.[94] [95] [96] [97] [98] Práticas de boa higiene do sono também devem ser incentivadas.

» Se o paciente ainda se queixar de fadiga após as recomendações acima, pode-se experimentar amantadina, modafinila[101] ou armodafinila.

■ com polaciúria

mais

modificação do estilo de vida ± medicação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mudanças no estilo de vida**: evitar cafeína e "águas vitaminadas"

Opções secundárias

» **oxibutinina**: 5 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia

OU

» **tolterodina**: 1-2 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 2-4 mg (liberação prolongada) uma vez ao dia

Em curso

OU

» **solifenacina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **darifenacina**: 7.5 a 15 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **fesoterodina**: 4-8 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Cafeína e "águas vitaminadas" devem ser evitadas.

» A presença de infecção do trato urinário deve ser descartada.

» Pode ser necessário fazer uma avaliação completa com um urologista e excluir a retenção urinária.

» A oxibutinina e outros agentes, como solifenacina, darifenacina, fesoterodina e tolterodina, podem ser utilizados para sintomas de polaciúria se não houver retenção.

» Injeções de toxina botulínica e autocateterismo intermitente são opções adicionais de tratamento.

■ **com sintomas sensitivos (dor e disestesia)**

mais

anticonvulsivantes em baixas doses

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gabapentina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 100 mg/dia até 300 mg uma vez ao dia ao deitar; ou 100-300 mg três vezes ao dia

OU

» **pregabalina**: 150 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas

Em curso

■ com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)

mais

inicialmente, aumentar após 2-3 dias para 300 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» [carbamazepina](#): 200-400 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» [oxcarbazepina](#): 150-300 mg por via oral duas vezes ao dia

» Esses sintomas nem sempre requerem tratamento. Contudo, se incomodarem o paciente ou se interferirem em sua funcionalidade, pode-se usar uma dose baixa de anticonvulsivante.

fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [alongamento leve](#)

Opções secundárias

» [baclofeno](#): 5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose a cada 3 dias, máximo de 80 mg/dia

OU

» [tizanidina](#): 2-4 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» [clonazepam](#): 0.5 a 1 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» [gabapentina](#): 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 100 mg/dia até 300 mg uma vez ao dia ao deitar; ou 100-300 mg três vezes ao dia

OU

Em curso

■ com tremor

mais

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **baclofeno intratecal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Leves exercícios de alongamento devem ser recomendados por um fisioterapeuta.

terapia medicamentosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **propranolol**: 5 mg duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose até 20 mg duas vezes ao dia

OU

» **primidona**: 50 mg uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 12.5 mg/dia até 50 mg três vezes ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.25 mg três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose até 1 mg três vezes ao dia

» É necessária cautela com cada uma dessas terapias medicamentosas. O propranolol pode produzir efeitos colaterais de hipotensão e depressão. A primidona e o clonazepam podem ser sedativos, e o clonazepam também pode causar dependência.

» Os medicamentos devem ser sempre iniciados com uma dose baixa, a qual pode ser aumentada de acordo com a resposta clínica.

■ com comprometimento da marcha

mais

fisioterapia ± fampridina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fampridina**: 10 mg por via oral a cada 12 horas

» Vários esquemas de fisioterapia demonstraram melhorar a marcha e o equilíbrio em pacientes com EM, particularmente

Em curso

aqueles com níveis leves a moderados de incapacidade.[102] [103] [104]

» O tratamento específico para comprometimento da marcha e diminuição de resistência é o relativamente novo medicamento por via oral fampridina.[106] Os pacientes devem ter níveis de creatinina normais e não ter história de convulsões antes do início dessa medicação. Os profissionais de saúde devem monitorar as convulsões em pacientes que tomam esse medicamento e fornecer orientação adequada ao paciente. Acredita-se que as convulsões associadas à fampridina podem estar relacionadas à dosagem; portanto, o medicamento deve ser administrado em intervalos de, pelo menos, 12 horas.

esclerose múltipla (EM) progressiva primária

esclerose múltipla (EM) progressiva primária

1a

consideração para terapia medicamentosa

Opções primárias

» **ocrelizumabe:** 300 mg por via intravenosa em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg em dose única 2 semanas depois e, em seguida, 600 mg a cada 6 meses

» O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20 semelhante ao rituximabe, é o primeiro medicamento aprovado pela European Medicines Agency (EMA) na Europa e pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de EM progressiva primária (EMPP).[46] No entanto, nem todos os pacientes com EMPP podem se beneficiar dessa terapia. O ocrelizumabe não foi estudado em pacientes com mais de 55 anos de idade ou naqueles com incapacidade grave (escala expandida do estado de incapacidade [expanded disability status scale - EDSS] >6.5). Na Europa, foi aprovado apenas para EMPP em estágio inicial.

» Outros medicamentos usados incluem aqueles para EM remitente recorrente, como ciclofosfamida, metotrexato e azatioprina, mas não há consenso em relação aos benefícios na EMPP. Esses medicamentos podem ser usados em locais onde o ocrelizumabe não está disponível.

■ com fadiga

mais

modificação do estilo de vida ± medicação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **amantadina**: 100 mg por via oral pela manhã e 100 mg à tarde no máximo até as 14-15 horas

OU

» **modafinila**: 100-200 mg por via oral pela manhã, repetir quando necessário à tarde

OU

» **armodafinila**: 150-250 mg por via oral pela manhã

» A maioria dos pacientes com EM se beneficia de programas de exercícios regulares.[94] [95] [96] [97] [98] Práticas de boa higiene do sono também devem ser incentivadas.

» Se o paciente ainda se queixar de fadiga após as recomendações acima, pode-se experimentar amantadina, modafinila[101] ou armodafinila.

■ com polaciúria

mais

modificação do estilo de vida ± medicação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mudanças no estilo de vida**: evitar cafeína e "águas vitaminadas"

Opções secundárias

» **oxibutinina**: 5 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia

OU

» **tolterodina**: 1-2 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 2-4 mg (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **solifenacina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **darifenacina**: 7.5 a 15 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

Em curso

» **fesoterodina**: 4-8 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Cafeína e "águas vitaminadas" devem ser evitadas.

» A presença de infecção do trato urinário deve ser descartada.

» Pode ser necessário fazer uma avaliação completa com um urologista e excluir a retenção urinária.

» A oxibutinina e outros agentes, como solifenacina, darifenacina, fesoterodina e tolterodina, podem ser utilizados para sintomas de polaciúria se não houver retenção.

» Injeções de toxina botulínica e autocateterismo intermitente são opções adicionais de tratamento.

..... ■ **com sintomas sensitivos (dor e disestesia)**

mais

anticonvulsivantes em baixas doses

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **gabapentina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 100 mg/dia até 300 mg uma vez ao dia ao deitar; ou 100-300 mg três vezes ao dia

OU

» **pregabalina**: 150 mg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas inicialmente, aumentar após 2-3 dias para 300 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **carbamazepina**: 200-400 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **oxcarbazepina**: 150-300 mg por via oral duas vezes ao dia

Em curso

- com aumento do tônus muscular (com ou sem espasmos)

mais

» Esses sintomas nem sempre requerem tratamento. Contudo, se incomodarem o paciente ou se interferirem em sua funcionalidade, pode-se usar uma dose baixa de anticonvulsivante.

fisioterapia ± medicamentos antiespasmódicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» alongamento leve

Opções secundárias

» **baclofeno**: 5 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose a cada 3 dias, máximo de 80 mg/dia

OU

» **tizanidina**: 2-4 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.5 a 1 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **gabapentina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 100 mg/dia até 300 mg uma vez ao dia ao deitar; ou 100-300 mg três vezes ao dia

OU

» **toxina botulínica do tipo A**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **baclofeno intratecal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Leves exercícios de alongamento devem ser recomendados por um fisioterapeuta.

- com tremor

mais

terapia medicamentosa

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **propranolol**: 5 mg duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dose até 20 mg duas vezes ao dia

OU

» **primidona**: 50 mg uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar em incrementos de 12.5 mg/dia até 50 mg três vezes ao dia

OU

» **clonazepam**: 0.25 mg três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose até 1 mg três vezes ao dia

» É necessária cautela com cada uma dessas terapias medicamentosas. O propranolol pode produzir efeitos colaterais de hipotensão e depressão. A primidona e o clonazepam podem ser sedativos, e o clonazepam também pode causar dependência.

» Os medicamentos devem ser sempre iniciados com uma dose baixa, a qual pode ser aumentada de acordo com a resposta clínica.

■ **com comprometimento da marcha**

mais

fisioterapia ± fampridina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fampridina**: 10 mg por via oral a cada 12 horas

» Vários esquemas de fisioterapia demonstraram melhorar a marcha e o equilíbrio em pacientes com EM, particularmente aqueles com níveis leves a moderados de incapacidade.^{[102] [103] [104]}

» O tratamento específico para comprometimento da marcha e diminuição de resistência é um medicamento por via oral relativamente novo, a fampridina. ^[106] Os pacientes devem ter níveis de creatinina normais e não ter história de convulsões antes do início dessa medicação. Os profissionais de saúde devem monitorar as convulsões em pacientes que tomam esse medicamento e fornecer orientação adequada ao paciente. Acredita-se que as convulsões associadas à fampridina

Em curso

podem estar relacionadas à dosagem; portanto, o medicamento deve ser administrado em intervalos de, pelo menos, 12 horas.

Novidades

Moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)

Os moduladores do receptor de S1P agem ligando-se aos receptores de S1P na superfície dos linfócitos, o que causa o sequestro de linfócitos nos linfonodos e, presumivelmente, reduz a migração para o sistema nervoso central. O fingolimod é o único modulador do receptor de S1P atualmente aprovado para a EM recidivante; no entanto, ele é não seletivo e liga-se a vários subtipos de receptores de S1P (S1P1, S1P3, S1P4 e S1P5). Outros agentes pertencentes a esta classe que estão em diferentes estágios de desenvolvimento antes da aprovação incluem o ozanimod, siponimod, ponesimod, ceralifimod, GSK2018682 e MT-1303.[118] O ozanimod (seletivo para S1P1 e S1P5) está em desenvolvimento para indicações imunológicas/inflamatórias, inclusive EM recidivante. Ensaios clínicos de fase III estão em andamento.[119] O siponimod (também seletivo para S1P1 e S1P5) mostrou reduzir o risco de progressão da deficiência na EM secundária progressiva.[120]

Terapia com células-tronco

A premissa do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é que o sistema imunológico desregulado e autorreativo de pacientes com esclerose múltipla (EM) poderia ser erradicado e substituído por um sistema novo e tolerante.[121] Foram publicados relatórios preliminares de ensaios clínicos realizados em pacientes com EM remitente recidivante (EMRR). A imunossupressão seguida por TCTH foi associada a melhoras na função neurológica em um pequeno grupo de pacientes com EMRR muito ativa.[122] [123] Um estudo observacional multicêntrico de uma coorte de pacientes com EM predominantemente progressiva relatou uma sobrevida livre de progressão de 5 anos em quase metade dos pacientes que receberam transplantes autólogos de células-tronco.[124] Outras abordagens contemplando células-tronco atualmente sob investigação incluem o uso de células-tronco mesenquimais,[125] células-tronco placentárias[126] e administração intratecal.[127]

Rituximabe

O rituximabe é aprovado para uso em outras condições e integra ensaios para o tratamento da EM. Alguns dados positivos dos ensaios estão disponíveis para esse agente.[128]

Ensaios com vacinas

Diversos ensaios com vacinas para o tratamento (não para a prevenção) da EM estão em andamento.

Estimulação cerebral profunda (ECP)

A ECP foi avaliada em pacientes com EM com tremor em estudos baseados em pequenas populações. Os resultados foram variados e os pacientes devem ser selecionados cuidadosamente para consideração da ECP.[129] [130]

Extrato de cannabis por via oral

Um ensaio clínico de fase III randomizado duplo cego e controlado por placebo demonstrou a superioridade do extrato de cannabis por via oral em relação ao placebo para o tratamento da rigidez muscular em pacientes com EM estável.[131] Os eventos adversos do extrato de cannabis foram compatíveis com os efeitos colaterais conhecidos dos canabinoides. Uma revisão sistemática sobre a maconha medicinal em doenças neurológicas revelou que o extrato de cannabis por via oral foi eficaz na redução de espasticidade, dor central e espasmos dolorosos. Descobriu-se que o risco de efeitos adversos psicopatológicos graves é de 1%; os riscos e benefícios do uso devem ser considerados com cuidado.[132]

Recomendações

Monitoramento

A frequência com que se deve monitorar os pacientes com esclerose múltipla (EM) depende da condição do paciente.

Pacientes que sofrem uma recidiva devem ser observados pelo profissional de saúde no momento da recidiva ou logo após para determinar se há necessidade de manejo do quadro agudo e de avaliar o impacto da recidiva na escolha da terapia em curso.

Os pacientes, em sua maioria, precisam ser observados apenas a cada 6 a 12 meses se estiverem relativamente estáveis e não precisarem alterar a medicação para a terapia sintomática ou modificadora da doença.

Alguns médicos fazem o teste de caminhada cronometrada de 25 pés (T25FW) e o teste dos 9 pinos nos buracos (9-PnB) como medidas quantitativas da função dos pacientes para comparação entre as consultas.^[142] A diferença clínica minimamente importante para melhoras do teste T25FW é estimada em 20% para pacientes com EM.^[143] Já foram identificados desfechos específicos da EM relatados por pacientes. A avaliação de mais de 80 ferramentas de desfechos relatados por pacientes, específicas da EM, respaldam o uso da Escala de Impacto da Esclerose Múltipla (MSIS-29; que mede o impacto físico e psicológico da EM) e a Escala de Leeds para a Qualidade de Vida com Esclerose Múltipla (LMSQOL). No entanto, os autores concluem que são necessários novos instrumentos específicos para populações com EM progressiva primária e secundária.^[144]

A necessidade de monitorar os exames de sangue depende do agente modificador da doença utilizado. Não é necessário monitoramento se o agente utilizado for o glatirâmer. Pacientes que tomam interferonas, fingolimode e natalizumabe devem fazer hemograma completo e testes de função hepática a cada 3 a 6 meses. O teste do título de anticorpos para o vírus John Cunningham (JCV) também deve ser feito no início para pacientes que tomam natalizumabe e, depois, a cada 3 a 6 meses para aqueles que são negativos, para avaliar uma possível conversão. Além disso, uma ressonância nuclear magnética (RNM) deve ser realizada a cada 6 a 12 meses. Muitos profissionais de saúde recomendam anticorpos antinatalizumabe a cada 6 meses de tratamento para avaliar rotineiramente o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, os quais são associados a um aumento do risco de reações anafiláticas. O impacto clínico e radiográfico dos anticorpos neutralizantes no betainterferona 1b ainda não está claro.^[145] Agentes imunossupressores, como o metotrexato e a azatioprina, exigirão um monitoramento sanguíneo mais frequente da função hepática e hemogramas. O monitoramento do fingolimode inclui repetir o exame oftalmológico após 3 a 4 meses do início do tratamento. Os pacientes devem também ser monitorados rigorosamente quanto à presença de evidências de exacerbação da EM após a interrupção do tratamento com fingolimode.^[70] O alemtuzumabe requer monitoramento mensal do sangue e da urina por 48 meses após a última infusão através de avaliação de risco rigorosa e estratégia de mitigação.

Pode-se obter uma RNM cerebral 6 meses após o início da terapia modificadora da doença se o paciente apresentar doença inflamatória muito ativa ou para estabelecer uma nova linha basal para a nova terapia. Recomenda-se uma RNM anual em pacientes clinicamente estáveis, a fim de monitorar a presença de nova atividade da doença, salvo se houver alguma preocupação, em cujo caso deve-se realizar exames de imagem com mais frequência.^[146] A RNM também é usada para monitorar complicações do tratamento, como leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Os pacientes com EM têm uma incidência mais elevada de diabetes e de deficiência de vitamina B12, vitamina D e da tireoide que a população em geral, e exames de sangue apropriados devem ser realizados para verificar se essas condições estão presentes na ocasião, particularmente em pacientes com fadiga.

Em março de 2018, o daclizumabe foi voluntariamente retirado do mercado mundial pelo fabricante em razão de preocupações crescentes quanto à sua segurança. Há relatos de casos de encefalite mediada imunologicamente que ocorreram vários meses após a descontinuação do daclizumabe. No Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency aconselha monitorar a presença de encefalite por 12 meses após a descontinuação do daclizumabe e informar todos os pacientes que descontinuaram o daclizumabe e respectivos cuidadores sobre os sintomas comuns da encefalite e a necessidade de entrar imediatamente em contato com o médico responsável em caso de ocorrência.^[84]

Instruções ao paciente

Os pacientes diagnosticados com EM encontrarão muitas informações disponíveis, muitas conflitantes e confusas. Sociedades e organizações de EM de todo o mundo disponibilizam informações úteis. [\[Multiple Sclerosis International Federation\]](#)

Pacientes com EM são encorajados a permanecer o mais ativos possível e a realizar acompanhamentos regulares com médicos de atenção primária assim como com neurologistas, já que informações mais novas indicam que a presença e piora de condições como obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e colesterol elevado estão associadas com a piora da incapacidade na EM.

Exercícios regulares e uma dieta hipogordurosa são úteis na manutenção da saúde em geral.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecções do trato urinário	variável	alta
<p>Pacientes com infecções do trato urinário podem apresentar somente agravamento neurológico. Portanto, o limiar de rastreamento de infecções do trato urinário deve ser baixo.</p> <p>As infecções do trato urinário devem ser tratadas adequadamente, devendo-se considerar medidas preventivas como aumento da hidratação, controle da constipação e antibióticos profiláticos.</p>		
osteopenia e osteoporose	variável	alta
<p>Causas multifatoriais incluem inatividade, tabagismo, pouca ingestão de cálcio e de vitamina D e uso de corticosteroides.</p> <p>Também pode haver um processo subjacente na fisiopatologia da esclerose múltipla (EM) que aumenta a probabilidade.</p> <p>Pacientes em risco de osteoporose devem ser avaliados e tratados adequadamente. Profilaxia com cálcio e vitamina D deve ser considerada em todos os pacientes.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
depressão	variável	alta
<p>Causas multifatoriais como perturbação do sono e resposta situacional.</p> <p>A incidência de depressão é bastante alta na EM e pode causar dificuldades com o sono, assim como exacerbar a fadiga.</p> <p>O tratamento da depressão relacionada à EM é semelhante àquele para outros tipos de depressão, incluindo medicamentos e psicoterapia, apesar de serem necessárias pesquisas adicionais sobre o manejo da depressão na EM.[135] Uma formulação exclusiva contendo uma mistura de dextrometorfano e quinidina pode ser usada para comprometimento pseudobulbar. Ela também pode ser usada como tratamento adjuvante para depressão em pacientes com EM. A evidência sobre a melhora na qualidade de vida e nos desfechos funcionais e cognitivos é inconclusiva.[136] Pode ser útil consultar um profissional da área da saúde mental.</p>		
comprometimento visual	variável	alta
<p>As complicações visuais da EM são várias e constituem uma manifestação primária da doença. A terapia modificadora da doença é direcionada à prevenção da recorrência ou da ocorrência dessas manifestações, as quais incluem neurite óptica, oftalmoplegia intranuclear, nistagmo e diplopia, causadas por vários tipos de anormalidades do movimento extraocular.</p> <p>Os pacientes devem ser observados por um oftalmologista experiente, de preferência um neuro-oftalmologista, para certificar-se de que os sintomas são verdadeiramente relacionados à EM, e não a dificuldades causadas por medicamentos, como edema macular cístico causado por fingolimode, dificuldades corneanas causadas pela amantadina, ou glaucoma ou formação de catarata resultante do uso de corticosteroides. A maioria das manifestações oculares da EM não tem tratamentos específicos além da prevenção primária da doença, embora alguns médicos usem a gabapentina para reduzir a perturbação da motilidade pelo nistagmo.</p>		
disfunção erétil (DE)	variável	alta
<p>Comum na EM. A DE caracteriza-se pela incapacidade persistente de alcançar ou manter uma ereção suficiente para o desempenho sexual satisfatório. A causa exata da DE após a EM ainda não está clara. O citrato de sildenafil é um tratamento efetivo para a DE, mas há evidências limitadas que dão suporte ao seu uso em pacientes com EM.[141]</p>		
comprometimento cognitivo	variável	média
<p>Não há tratamento recomendado para o comprometimento cognitivo na EM. O treinamento cognitivo e intervenções psicológicas podem oferecer algum benefício, particularmente com relação aos desfechos relacionados à qualidade de vida;[34] contudo, as evidências sobre essas intervenções são inconclusivas.[35] Um ensaio clínico randomizado e controlado mostrou que a reabilitação da memória pode ser efetiva na melhora da função da memória em pacientes com EM.[137] [138]</p> <p>Alguns pacientes se beneficiarão da melhora no sono e/ou do aumento do nível geral de atividade física,[139] assim como do tratamento da depressão ou do possível uso off-label da memantina.</p> <p>Embora uma avaliação cognitiva completa seja cara e necessite de muitos recursos, uma breve avaliação cognitiva (envolvendo o teste de modalidades de dígito e símbolo e o teste de aprendizado verbal da Califórnia) tem sido recomendada para EM.[140]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
mobilidade prejudicada	variável	média
<p>A terapia modificadora da doença é dirigida à prevenção da progressão, com efetividade variável.</p> <p>Os pacientes devem ser observados por um fisioterapeuta experiente que possa auxiliar com a prescrição de dispositivos adequados, incluindo órteses tornozelo-pé (OTP) e andadores com 4 rodas e freios manuais, os quais são preferíveis para pacientes com EM por questões de estabilidade.</p> <p>O treinamento progressivo de resistência (TPR) é uma ferramenta de reabilitação que tem mostrado melhorar a força muscular em pacientes com EM.[99] Contudo, existem dúvidas de que ele possa melhorar a capacidade funcional.</p>		

Prognóstico

É muito difícil fazer um prognóstico efetivo para pacientes com esclerose múltipla (EM). Alguns indivíduos têm um curso muito benigno e/ou respondem bem ao tratamento, ao passo que outros tornam-se incapacitados rapidamente poucos anos após o diagnóstico. Um estudo de acompanhamento em longo prazo de um ensaio de betainterferona 1b em pacientes com EM sugeriu que os desfechos físicos e cognitivos em longo prazo podem ser determinados, em grande parte, no início do curso da doença.[133]

Vários fatores favorecendo um prognóstico melhor têm sido apoiados por estudos demográficos mais antigos feitos na fase pré-tratamento e incluem sexo feminino, sintomas sensitivos ou início com neurite óptica. Fatores de pior prognóstico incluem recidivas frequentes e início com sintomas motores ou cerebelares. Estudos mais recentes analisaram a carga da lesão na ressonância nuclear magnética no início, indicando que uma carga mais alta da lesão no início do quadro indica um prognóstico pior, especialmente em relação aos desfechos cognitivos.[133] [134]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Use of imaging in multiple sclerosis

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

Internacional

Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria

Publicado por: International Panel on Diagnosis of MS

Última publicação em: 2018

International validation protocol: recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)

Publicado por: BICAMS Committee

Última publicação em: 2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2018

Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2017

Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis

Publicado por: Association of British Neurologists

Última publicação em: 2015

Multiple sclerosis in adults: management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2014

Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2014

Europa

Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2012

EFNS guideline on acute relapses of multiple sclerosis

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2011

EFNS guideline on the use of anti-interferon beta antibody measurements in multiple sclerosis

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2011

Long-term neurological conditions: management at the interface between neurology, rehabilitation and palliative care

Publicado por: Royal College of Physicians; National Council for Palliative Care; British Society of Rehabilitation Medicine

Última publicação em:
2008

Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

América do Norte

Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2018

Clinical practice guideline: multiple sclerosis and management of urinary tract infection

Publicado por: Toward Optimized Practice, Alberta

Última publicação em:
2017

Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with multiple sclerosis

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2014 (re-affirmed 2016)

Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2014

América do Norte

Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2014

Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2007 (re-affirmed 2016)

Recursos online

1. [Multiple Sclerosis International Federation](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):248-54. [Resumo](#)
- Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):471-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18;(9):CD011381. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15(4):273-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. [Resumo](#)
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun;20(3):255-60. [Resumo](#)
6. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007 Mar;13(2):256-9. [Resumo](#)

7. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):343-50. [Resumo](#)
8. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):932-6. [Resumo](#)
9. Ford HL, Gerry E, Johnson M, et al. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol.* 2002 Mar;249(3):260-5. [Resumo](#)
10. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol.* 2006 Jun;19(3):248-54. [Resumo](#)
11. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):261-8. [Resumo](#)
12. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1235-40. [Resumo](#)
13. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010 Aug;6(8):438-44. [Resumo](#)
14. Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG, et al. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007 Mar;61(3):228-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1221-31. [Erratum in: *Lancet.* 2002 Aug 24;360(9333):648.] [Resumo](#)
16. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):599-612. [Resumo](#)
17. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):436-45. [Resumo](#)
18. Sheik-Ali S. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis - updated review on associated risk. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 May;14:56-9. [Resumo](#)
19. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron.* 2006 Oct 5;52(1):61-76. [Resumo](#)
20. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):504-13. [Resumo](#)
21. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler.* 2007 Jun;13(5):610-5. [Resumo](#)
22. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

23. Ramagopalan SV, Dymment DA, Valdar W, et al. Canadian Collaborative Study Group. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007 Jul;6(7):604-10. [Resumo](#)
24. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678-88S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):471-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology.* 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
27. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist.* 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
28. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
29. Rochweg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. [Resumo](#)
34. Kuspinar A, Rodriguez AM, Mayo NE. The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2012 Dec;18(12):1686-704. [Resumo](#)
35. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11;(2):CD009131. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2009;(189):73-80. [Resumo](#)

37. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;(12):CD006921. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al; COPOUSEP investigators; West Network for Excellence in Neuroscience. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):974-81. [Resumo](#)
39. Weinshenker BG, Keegan BM. Therapeutic plasma exchange for multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. 3rd ed. London, UK: Informa Pub; 2007:551-66.
40. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther*. 2009 Jun;31(6):1142-57. [Resumo](#)
42. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18;(9):CD011381. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Solding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15(4):273-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. National Institute for Health and Care Excellence. Daclizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Apr 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
45. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:537-70. [Resumo](#)
48. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):159-76.e5. [Resumo](#)
49. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655-61. [Resumo](#)
50. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al; The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). The effect of intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94. [Resumo](#)

51. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. [Erratum in: *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):678.] [Resumo](#)
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing/remitting multiple sclerosis: results of a phase II multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268-76. [Resumo](#)
53. Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. [Resumo](#)
55. Moses H Jr, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2008 Sep;24(9):2679-90. [Resumo](#)
56. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN beta-1b trial. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1315-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Balak DM, Hengstman GJ, Çakmak A, et al. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2012 Dec;18(12):1705-17. [Resumo](#)
58. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):932-46. [Resumo](#)
59. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. [Resumo](#)
60. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing/remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65. [Resumo](#)
61. National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing/remitting multiple sclerosis. Apr 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)

64. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1658-9. [Resumo](#)
65. He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 22;(3):CD009882. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401. [Resumo](#)
67. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1259-69. [Resumo](#)
68. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Fingolimod (Gilenya): new contraindications in relation to cardiac risk. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
69. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15. [Resumo](#)
70. Food and Drug Administration. Gilenya (fingolimod): drug safety communication - severe worsening of multiple sclerosis after stopping the medicine. Nov 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
71. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):15-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):431-41. [Resumo](#)
73. Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007621. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group - Italian Neurological Society. *Neurol Sci*. 2011 Apr;32(2):351-8. [Resumo](#)
75. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-33. [Resumo](#)
76. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):295-303. [Resumo](#)
77. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. [Resumo](#)
78. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):338-48. [Resumo](#)

79. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28. [Resumo](#)
80. Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 27;(11):CD010968. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Food and Drug Administration. Safety announcement: FDA warns about rare but serious risks of stroke and blood vessel wall tears with multiple sclerosis drug Lemtrada (alemtuzumab). Nov 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
82. European Medicine Agency (EMA). Multiple sclerosis medicine Zinbryta suspended in the EU. Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
83. Biogen. Biogen and AbbVie announce the voluntary worldwide withdrawal of marketing authorizations for Zinbryta® (daclizumab) for relapsing multiple sclerosis. Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
84. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Daclizumab beta (Zinbryta): risk of immune-mediated encephalitis - some cases several months after stopping treatment. Sep 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
85. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1130-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012 Oct;259(10):2246-8. [Resumo](#)
87. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;(1):CD005181. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr;84(4):420-6. [Resumo](#)
89. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-15. [Resumo](#)
90. Wundes A, Kraft GH, Bowen JD, et al. Mitoxantrone for worsening multiple sclerosis: tolerability, toxicity, adherence and efficacy in the clinical setting. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Dec;112(10):876-82. [Resumo](#)
91. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD002127. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Cohen JA, Confavreux C. Combination therapy in multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. 3rd ed. London, UK: Informa Pub; 2007:681-98.

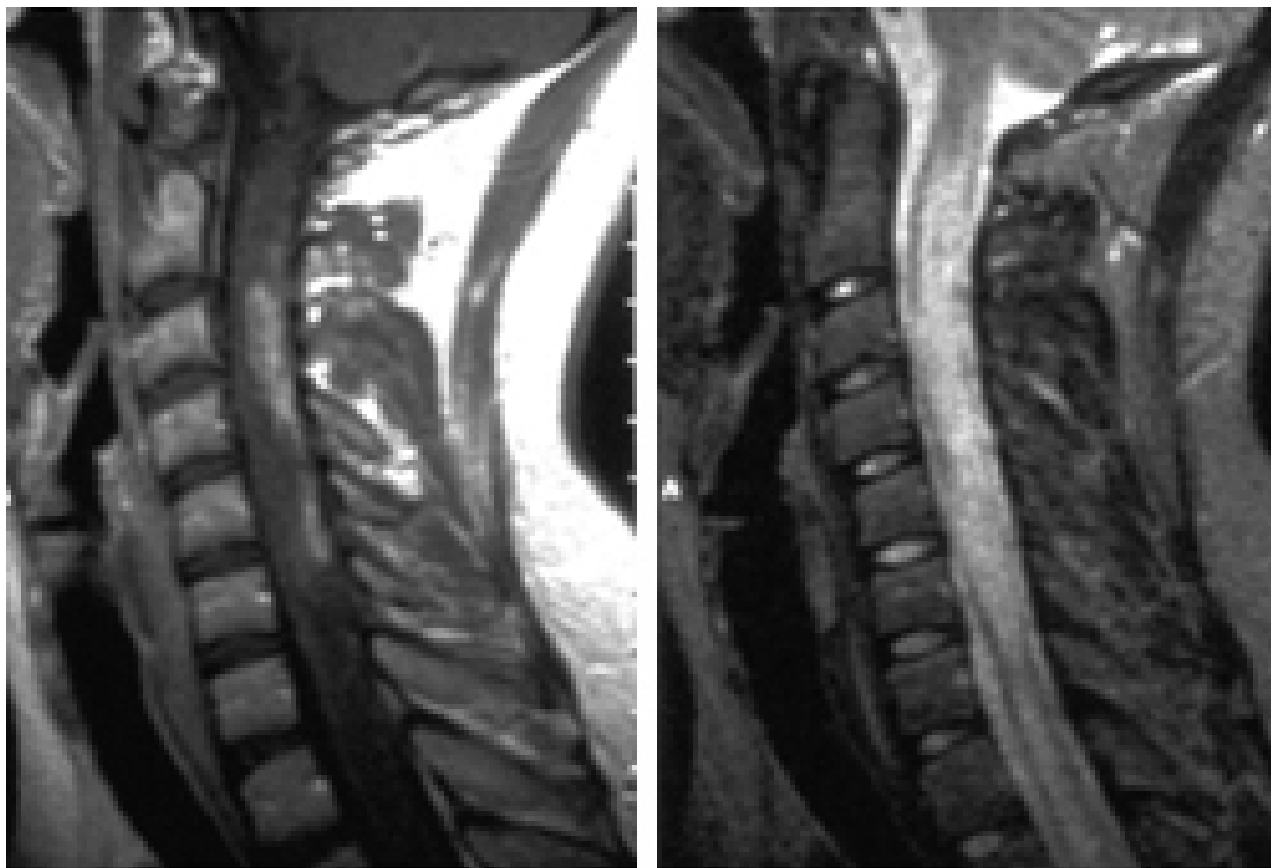
93. Leary SM, Thompson AJ. Treatment for patients with primary progressive multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. Multiple sclerosis therapeutics. 3rd ed. London, UK: Informa Pub; 2007:751-60.
94. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Feb;23(2):108-16. [Resumo](#)
95. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2008 Jan;14(1):129-35. [Resumo](#)
96. Khan F, Pallant JF, Brand C, et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Nov;79(11):1230-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1041-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Sep;94(9):1800-28.e3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1215-28. [Resumo](#)
100. Senders A, Wahbeh H, Spain R, et al. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:567324. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun;44(6):1098-103. [Resumo](#)
102. İyigün G, Aksu Yildirim S, Snowdon N. Is physiotherapy effective in improving balance and gait in patients with multiple sclerosis?: A systematic review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2010;30(2):482-93. [Texto completo](#)
103. Panitch H, Applebee A. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: an unmet need for a disease-specific disability. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jul;12(10):1511-21. [Resumo](#)
104. Paltamäa J, Sjögren T, Peurala SH, et al. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2012 Oct;44(10):811-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Egeberg MD, Oh CY, Bainbridge JL. Clinical overview of dalfampridine: an agent with a novel mechanism of action to help with gait disturbances. *Clin Ther*. 2012 Nov;34(11):2185-94. [Erratum in: *Clin Ther*. 2013 Jun;35(6):900.] [Resumo](#)
106. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al; MSF204 Investigators. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Oct;68(4):494-502. [Resumo](#)

107. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008 Jul;137(1):96-111. [Resumo](#)
108. Garg N, Weinstok-Guttman B. Treatment of pain paresthesias and paroxysmal disorders in multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. 3rd ed. London, UK: Informa Pub; 2007:845-62.
109. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):425-39. [Resumo](#)
110. Habek M, Karni A, Balash Y, et al. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep;112(7):592-6. [Resumo](#)
111. Baker JA, Pereira G. The efficacy of botulinum toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil*. 2013 Dec;27(12):1084-96. [Resumo](#)
112. Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C, et al. The treatment of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Curr Urol Rep*. 2012 Oct;13(5):335-42. [Resumo](#)
113. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2131-9. [Resumo](#)
114. Chancellor MB, Patel V, Leng WW, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):841-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Yap L, Kouyialis A, Varma TR. Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation? *Br J Neurosurg*. 2007 Aug;21(4):349-54. [Resumo](#)
116. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD005029. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007798. [Texto completo](#)
118. Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015 Jul;29(7):565-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. ClinicalTrials.gov. A multi-site, open-label extension trial of oral RPC1063 in relapsing multiple sclerosis. Jul 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
120. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. [Resumo](#)

121. Gosselin D, Rivest S. Immune mechanisms underlying the beneficial effects of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2011 Oct;8(4):643-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):159-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):275-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):459-69. [Resumo](#)
125. Cohen JA. Mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Oct 15;333(1-2):43-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Lublin FD, Bowen JD, Huddlestone J, et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Nov;3(6):696-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. ClinicalTrials.gov. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cell-derived neural progenitors (MSC-NP) in patients with multiple sclerosis. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
128. He D, Guo R, Zhang F, et al. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 6;(12):CD009130. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Timmermann L, Deuschl G, Fogel W, et al; Deep Brain Stimulation Association. Deep brain stimulation for tremor in multiple sclerosis: consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association [in German]. *Nervenarzt*. 2009 Jun;80(6):673-7. [Resumo](#)
130. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery*. 2010 Sep;67(3):646-51. [Resumo](#)
131. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Nov;83(11):1125-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al; Guideline Development Subcommittee, American Academy of Neurology. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology*. 2014 Apr 29;82(17):1556-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon beta-1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Mar;83(3):282-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

134. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):269-74. [Resumo](#)
135. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD007295. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Aug;82(8):914-23. [Resumo](#)
137. Chiaravalloti ND, Moore NB, Niekshpur OM, et al. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology.* 2013 Dec 10;81(24):2066-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 23;(3):CD008754. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. McDonnell MN, Smith AE, Mackintosh SF. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Jul;92(7):1044-52. [Resumo](#)
140. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):891-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD009427. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* 2002 Oct;8(5):359-65. [Resumo](#)
143. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jan;28(1):49-56. [Resumo](#)
144. Khurana V, Sharma H, Afroz N, et al. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a systematic comparison of available measures. *Eur J Neurol.* 2017 Sep;24(9):1099-107. [Resumo](#)
145. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al; American Academy of Neurology. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact. *Neurology.* 2007 Mar 27;68(13):977-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Bermel RA, Naismith RT. Using MRI to make informed clinical decisions in multiple sclerosis care. *Curr Opin Neurol.* 2015 Jun;28(3):244-9. [Resumo](#)

Imagens

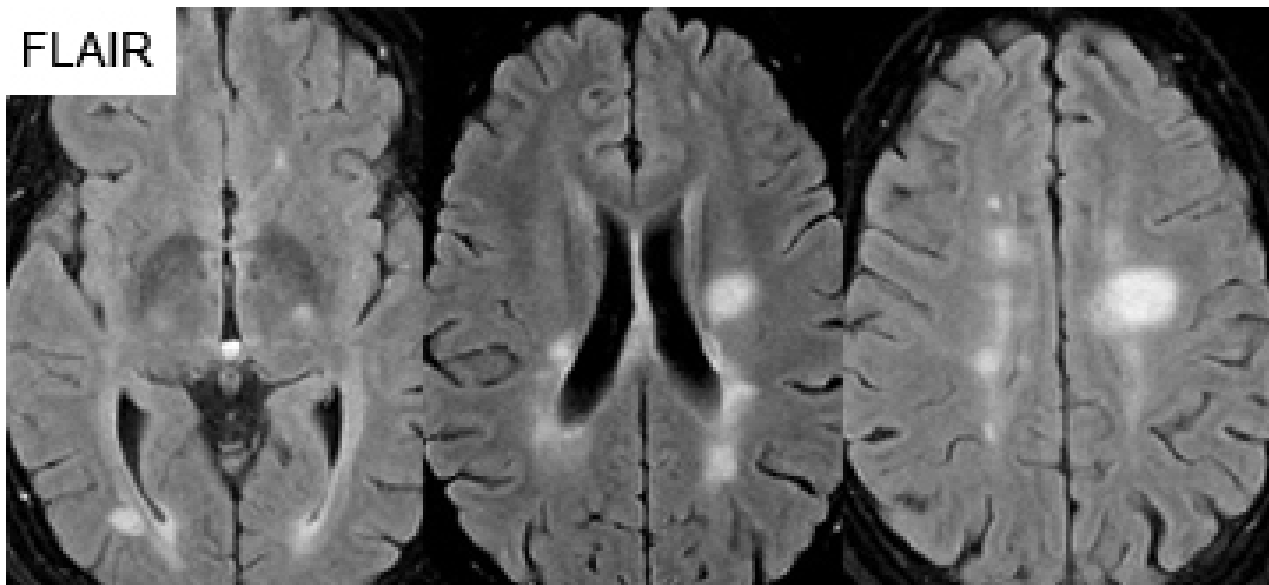


IMAGES

Figura 1: Ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna cervical ilustrando neuromielite óptica ou síndrome de Devic. Níveis múltiplos extensos de envolvimento da medula espinhal cervical com edema e quebra da barreira hematoencefálica, conforme ilustrado pela imagem ponderada com contraste em T1 (à esquerda). A imagem ponderada em T2 (à direita) indica a extensão da anormalidade do sinal que pode se manifestar clinicamente como quadriparesia com espasticidade e dor graves

Do acervo do Dr. Lael A. Stone

FLAIR



Post-GD T1

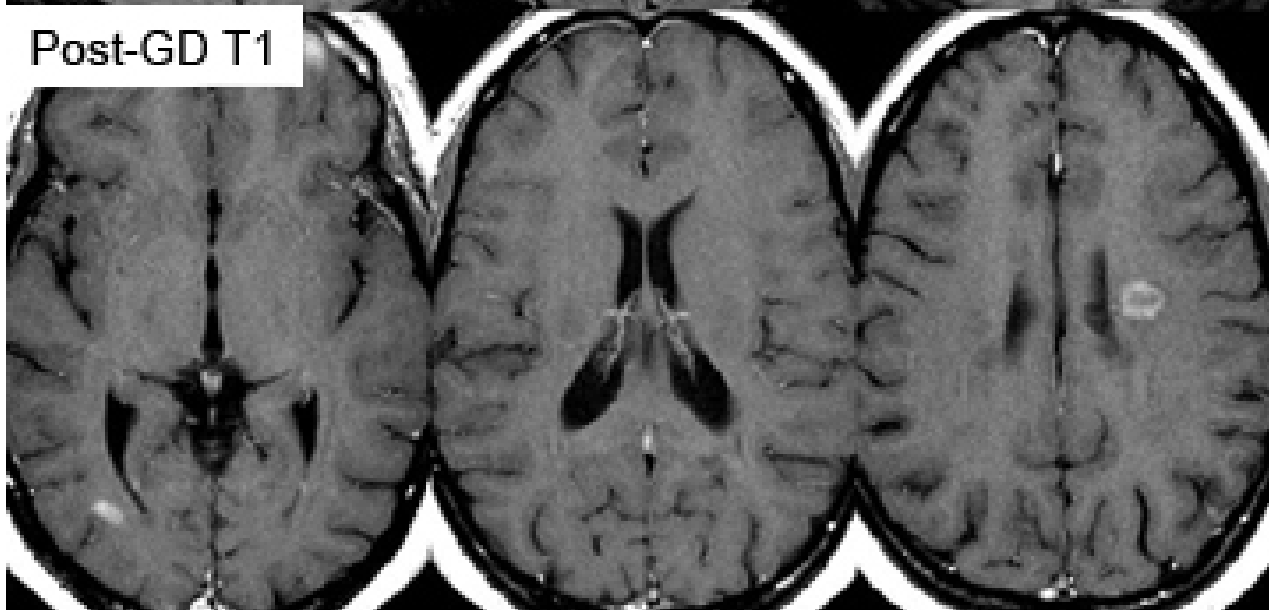


Figura 2: Imagens de ressonância nuclear magnética (RNM) axiais representativas usando recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR), mostrando lesões típicas observadas na esclerose múltipla (EM) nas regiões periventriculares. Cortes comparáveis com uso do agente de contraste gadolínio ilustram quebra da barreira hematoencefálica/inflamação ativa em 2 das lesões. As lesões vistas no FLAIR que não captam contraste são, provavelmente, mais antigas, com uma combinação de gliose e nível baixo de inflamação crônica e degeneração

Do acervo do Dr. Lael A. Stone

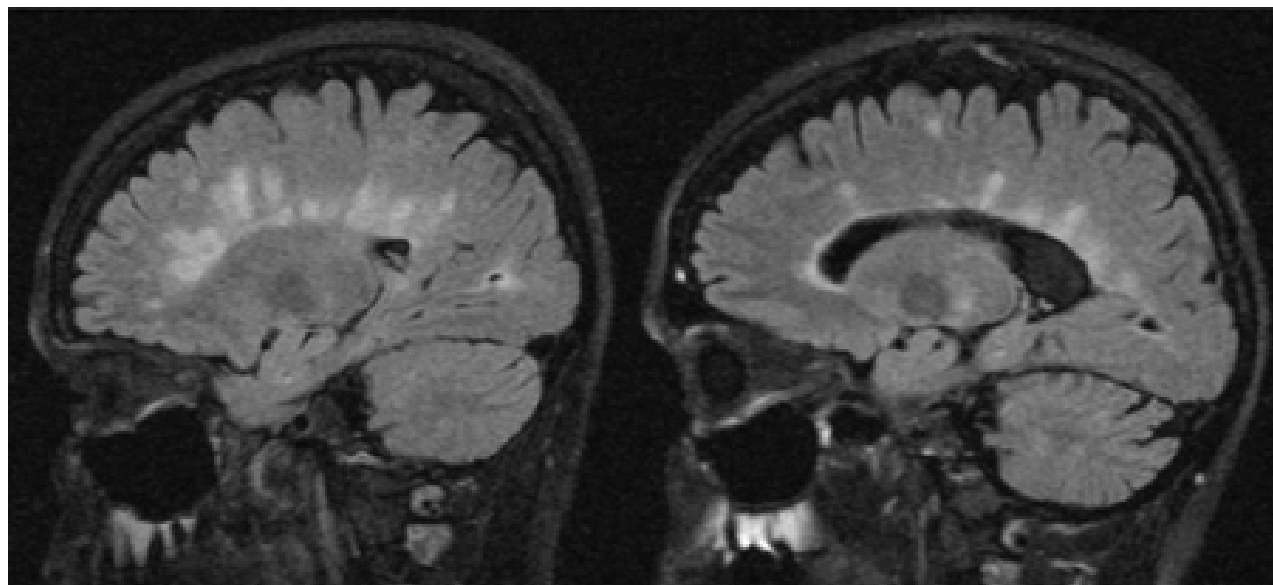


Figura 3: Imagens digitais em recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) com lesões de esclerose múltipla (EM) típicas envolvem o corpo caloso, seja como lesões distintas ou como projeções semelhantes a dedos perpendiculares ao corpo caloso. Observe também o aumento dos ventrículos e a atrofia difusa da EM mais avançada

Do acervo do Dr. Lael A. Stone



74

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 07, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa política de utilização do conteúdo do BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Figura 4. Ressonância nuclear magnética (RMN) da coluna cervical de alto campo (≥ 1 Tesla) ilustrando uma lesão que pode causar sintomas mielopáticos de disfunção do intestino e da bexiga, bem como paraparesia espástica.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 07, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mary Alissa Willis, MD

Staff Neurologist

Mellen Center for MS Treatment and Research, Neurological Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: MAW has received payment for participating on the speakers' bureaus of Biogen, Genzyme, and Novartis. MAW also serves on the editorial board for the International Journal of MS Care.

// Reconhecimentos:

Dr Mary Alissa Willis would like to gratefully acknowledge Dr Lael A. Stone, a previous contributor to this topic. LAS declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Alex Rae-Grant, MD

Project Leader for Neurology

Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: ARG declares that he has no competing interests.

Sarah A. Morrow, MD, FRCPC, MS

Associate Professor of Neurology

Department of Clinical Neurological Sciences, London Health Sciences Centre, University Hospital, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: SAM declares that she has no competing interests.

Marcelo Kremenchutzky, MD

Director

The London Multiple Sclerosis Clinic, Associate Professor, Schulich School of Medicine, University of Western Ontario, Neurologist, Clinical Neurological Sciences Department, University Hospital, London Health Sciences Centre, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: MK declares that he has no competing interests.

Abhijit Chaudhuri, DM, MD, PhD, FACP, FRCPGlasg, FRCPLond

Consultant Neurologist

Department of Neurology, Queen's Hospital, Romford, UK

DIVULGAÇÕES: AC declares that he has no competing interests.