

## Esclerose Múltipla: Diagnóstico e Tratamento do Surto Agudo

*Autoria: Associação Brasileira de Neurologia  
Colégio Brasileiro de Radiologia  
Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica*

---

**Elaboração Final:** 30 de novembro de 2012

**Participantes:** Alves-Leon SV, Rocha AJ, Nunes KF,  
Machado SN, Andrada NC

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Multiple Sclerosis, Acute Disease, Disease Progression, exacerbation, crisis, Signs and Symptoms, physiopathology, Severity of Illness Index, Demyelinating Diseases, Disabled Persons, Developmental Disabilities, Disability Evaluation, Incidence, Prevalence, Female, Sex Factors, Risk Factors, Blood-Brain Barrier, Immune System, Spinal Cord, Synaptic Transmission, Nervous System Diseases, adverse effects, complications, Diagnostic Techniques, Neurological; Magnetic Resonance Imaging, therapeutic use, drug therapy, Administration, Oral; Infusion Intravenous, Administration & dosage\*, Steroids, Glucocorticoids, Adrenal Cortex Hormones, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH), Anti-Inflammatory Agents, Prednisone, Methylprednisolone, Pulse Therapy, Drug, Immunoglobulins, Intravenous, Immunosuppressive Agents; Immunosuppression, Immunotherapy, Immunologic Factors, interferon, recombinant proteins, Blood Component Removal\*, Plasmapheresis OR Plasma Exchange OR double filtration plasmapheresis, child, child, preschool; adolescent, young adult, diagnosis, differential; encephalomyelitis, acute disseminated; remission, spontaneous*. Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde e familiares orientações sobre o surto agudo de esclerose múltipla, apresentando ferramentas adequadas para permitir diagnóstico precoce e avaliando suas modalidades terapêuticas. O quadro de neuromielite óptica aguda será abordado em outra diretriz específica.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

## INTRODUÇÃO

Será definido o que é surto da esclerose múltipla (EM), e estando definido o mesmo, o tratamento da exacerbação ou recorrência da EM deve ser iniciado. Estudos comparando a eficácia de fármacos para tratamento do surto incluem a análise de variáveis, como a diminuição de intervalo de tempo para recuperação, definição se a recuperação é parcial, total ou inexistente e se o tratamento do surto interfere na progressão da doença e/ou no maior intervalo de tempo para um próximo surto.

Essa análise incluindo tantas variáveis é extremamente complexa, pois seria de se supor que estivéssemos nos referindo a um paciente homogêneo. Contudo, a heterogeneidade das características clínicas e evolutivas compara pacientes com um ano de doença e que estão fazendo surtos, com aqueles com dez anos de doença que igualmente fazem surtos, além dos surtos terem localizações distintas. Nesse contexto, a carga lesional entre pacientes recém diagnosticados e pacientes com longo tempo de doença, apresentando distintos graus de incapacidade, pode interferir na resposta aos fármacos usados durante o surto. As alternativas terapêuticas do surto da EM serão apresentadas e discutidas.

### 1. O QUE SE ENTENDE POR SURTO DE EM?

A EM é uma doença dual, inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), que evolui com exacerbação do quadro inflamatório de forma recorrente e essa recorrência é denominada “surto” ou “recorrência”. Embora possa evoluir de forma progressiva desde o início, essa evolução é rara, só ocorrendo em 10% dos pacientes, e todos os demais apresentam surtos e remissão (80%) ou surtos com progressão.

A definição das formas evolutivas da EM foi proposta por Lublin & Reingold<sup>1</sup>(D), e adotada desde então por comitês de especialistas que definem os critérios diagnósticos da doença<sup>1-4</sup>(D). A remissão do surto pode acontecer independente do tratamento deste, e não é raro que pacientes tragam dados na sua história clínica de déficits neurológicos que remitiram após alguns dias ou semanas e que foram, muitas vezes, atribuídos a outras etiologias que não a EM.

A definição de surto é necessária, pois a piora transitória de pacientes que apresentam lesões desmielinizantes pode ocorrer quando esses se expõem a temperaturas elevadas, como descreveu Uthoff, ou a infecções sistêmicas. Nesses casos, essa piora dura alguns minutos ou até mesmo algumas horas, mas não mais de 24 horas, sendo atribuída a diminuição da passagem do impulso nervoso pela bainha de mielina, durante maior exposição a altas temperaturas. Poser et al.<sup>3</sup>(D) definiram surto como um sinal/sintoma neurológico que dure mais de 24 horas e essa definição se mantém nos atuais critérios revisados de McDonald.

A presença de mais de um surto na história do paciente, associado a sinais de déficits neurológicos que não podem ser explicados por topografia única, caracteriza a distribuição da doença no tempo (DIT) e no espaço (DIS). Essa definição é aplicada até hoje e nos critérios revisados de McDonald<sup>5</sup>(B).

Diante do surto, o tratamento da exacerbação ou recorrência da EM deve ser iniciado. Estudos para tratamento do surto da EM devem avaliar a diminuição do intervalo de tempo para recuperação, se a recuperação é parcial, total ou inexistente e se o tratamento do surto interfere na progressão da doença e/ou no maior intervalo de tempo para o próximo surto. O estudo que analisou resposta ao tratamento dos surtos, incluindo amostra mais homogênea, não foi feito em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) e sim em pacientes com primeiro evento desmielinizante (síndrome clínica isolada – CIS) e avaliou se o tratamento do provável “primeiro surto” interfere na evolução para doença clinicamente definida. Pacientes tratados com imunoglobulina endovenosa (IGEV) na fase aguda, em comparação ao grupo tratado com placebo, parecem ter diminuição da proba-

bilidade de um segundo surto<sup>6</sup>(B). Contudo, não podemos ter certeza se esses pacientes com CIS evoluiriam para EM e esses resultados podem refletir a resposta de uma população com doença de início recente, homogênea no intervalo de tempo de início da doença, mas heterogênea quanto às possíveis causas, pois muitos poderiam ter apresentado evento desmielinizante inflamatório monofásico de outras etiologias. O seguimento de um ano de pacientes diagnosticados como CIS inicialmente evoluíram para diagnóstico de EM, segundo os critérios de McDonald, em 37% dos casos e destes, 80% tiveram um segundo surto em até 49 meses<sup>7</sup>(B). Em coorte francesa, a conversão de CSI para EM foi de 33%, em 2,5 anos<sup>8</sup>(B). Os critérios de McDonald apresentam sensibilidade e especificidade de 74% e 86%, respectivamente<sup>7</sup>(B). Considerando-se prevalência de EM em São Paulo de 4,27% entre os homens e 5,59% entre as mulheres e que 85% dos casos apresentam surtos ou recorrências<sup>9</sup>(B), os critérios de McDonald apresentam razão de verossimilhança positiva  $RV+ = 5,29$  (IC 95% 3,21-8,71), aumentando a certeza diagnóstica de 5% para 22%.

## Recomendação

Considera-se surto de EM o aparecimento de sinais e sintomas neurológicos que durem mais de 24 horas<sup>1,3</sup>(D). As manifestações clínicas podem ocorrer em qualquer local do SNC. Esse aparecimento de sinais e sintomas permite avaliar os pacientes por meio da DIT e da DIS, corroborando para prognóstico do paciente<sup>5</sup>(B). É necessário o diagnóstico precoce e adequado do surto ou recorrência, pois o fato exige imediato início de tratamento específico<sup>6</sup>(B).

## 2. HÁ BENEFÍCIO COM USO DE GLICOCORTICÓIDES (ACTH) NO SURTO DA EM?

Desde a década de 1960 há ensaios clínicos demonstrando o tratamento de quadros agudos de EM com corticoides<sup>10,11</sup>(B). Os corticosteroides são usados na recuperação dos surtos de EM, mas a eficácia, o esquema terapêutico, a dose, o tipo de corticosteroides e a via de administração não têm definição adequada<sup>12</sup>(A)<sup>13</sup>(B).

Os andrenocorticotrópicos (ACTH) foram muito usados nas décadas passadas para tratamento do surto da EM. Estudo randomizado de grupos de pacientes tratados com ACTH e bolus de metilprednisolona (MP) demonstrou efeito semelhante entre ambos na melhora do déficit neurológico agudo, sem, contudo, modificar o curso da doença. Nesse estudo, a MP mostrou ser efetiva e ter poucos efeitos colaterais, mas há necessidade de controle pressórico, glicêmico, alterações do nível de eletrólitos e ganho de peso<sup>14</sup>(B). A eficácia e a segurança do ACTH na redução da morbidade da EM foram analisadas em estudos randomizados duplo-cego comparando corticosteroides, ACTH e placebo no tratamento do surto da EM, que demonstraram que tanto a MP como o ACTH têm efeito protetor sobre a piora ou estabilização da doença dentro do período de cinco semanas de tratamento, com OR=0,37 (IC95% 0,24-0,57). Não há diferença significativa entre o tratamento com MP por períodos curtos de cinco dias ou por 15 dias<sup>12</sup>(A). Até o momento não foi demonstrada diferença no uso de glicocorticoides via oral ou endovenoso<sup>13,15</sup>(B). Avaliação *post hoc* de pacientes acompanhados por um ano não demonstrou diferença significativa entre o uso de MP oral e placebo na prevenção de novos surtos ou na incapacidade<sup>16</sup>(D).

○ tratamento por curtos intervalos de tempo com altas doses de MP endovenosa não

apresentou efeitos adversos, enquanto sintomas gastrointestinais e distúrbios psiquiátricos psicóticos foram significativamente mais comuns em pacientes que receberam doses altas e orais de MP, quando comparados ao grupo placebo. ○ aumento de peso e edema foram mais frequentes no grupo que usou ACTH do que nos controles. Os dados disponíveis são insuficientes para determinar o efeito dos corticosteroides na prevenção de novos surtos e na incapacidade em longo prazo<sup>12</sup>(A). Estudo controlado randomizado de tratamento de longo prazo com ACTH, na dose de 100 unidades intramuscular, por 12 semanas, com acompanhamento dos doentes por um ano demonstrou melhora transitória no grupo tratado com ACTH, mas essa melhora não foi sustentada por mais de seis meses. ○ ACTH mostrou mais efeitos colaterais, sem diferença significativa na taxa de surtos<sup>17</sup>(B). ○ uso de ACTH passou a não ser recomendado em função da maior frequência de efeitos adversos quando comparado à MP.

### Recomendação

ACTH apresentam mais efeitos adversos que a MP e não são recomendados para tratamento de surto de EM<sup>17</sup>(B).

### 3. HÁ BENEFÍCIO COM USO DE MP NO SURTO DA EM?

A MP tem papel importante no tratamento da EM, principalmente durante o surto. A MP atua diminuindo a atividade inflamatória, incluindo a cascata inflamatória, inibe a ativação de células T e diminuindo a passagem de células imunes para o SNC, facilitando, assim, a apoptose de células imunes ativadas, diminuindo os efeitos citotóxicos do óxido nítrico e do fator de necrose tumoral<sup>18</sup>(D).

O tratamento com altas doses de MP (5 dias) tem, ainda, efeito supressor nas células Th17, envolvidas no mecanismo da EM<sup>19</sup>(B). Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da EM e da ação dos diversos tipos de tratamento atualmente disponíveis, o tratamento do surto com corticosteroides, a dose e as vias de administração, e os tipos de benefícios comparados à história natural ainda não foram investigados em ensaios clínicos multicêntricos, com inclusão de grande número de pacientes. Meta-análise investigando essas variáveis demonstrou que altas doses de MP *versus* placebo diminuiu em média 0,76 a pontuação na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) de base do surto, podendo ser utilizadas em estudos para identificar e responder às questões referentes a dose, administração e recomendação<sup>20</sup>(B).

Estudo investigando a eficácia e a segurança do tratamento dos surtos da EM com altas doses de MP oral demonstrou que é uma terapia eficiente e que tanto a EDSS como o *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) foram modificados, embora também recomende estudos complementares<sup>21</sup>(A). Igualmente comparando as escalas funcionais (MSFC) e EDSS, durante o surto e após tratamento com 1 grama de MP oral por 3 dias, outro estudo demonstrou serem essas escalas úteis na informação complementar da evolução dos surtos na doença<sup>22</sup>(B), mas melhor a EDSS, pois tem maior razão de verossimilhança. Para avaliação progressão da doença a curto prazo (até um ano), o MSFC apresenta sensibilidade de 68%, especificidade de 78% e razão de verossimilhança de 3,14; já a EDSS apresenta sensibilidade de 55%, especificidade de 94% e razão de verossimilhança de 8,64<sup>23</sup>(B).

Altas doses de MP endovenosa por curtos

períodos de tempo, de 3 a 5 dias, aceleram a recuperação do surto, mas o tratamento não tem influência na ocorrência de novos surtos ou na progressão da incapacidade em longo prazo<sup>12</sup>(A)<sup>24</sup>(D).

Alta dose de MP comparada a placebo demonstra que a recuperação foi maior e a duração do surto foi significativamente menor nos pacientes que receberam MP<sup>25</sup>(A). A melhora do surto também foi encontrada comparando pulsoterapia endovenosa com MP, na dose de 500 mg/dia, diluída em soro fisiológico, em uma hora por cinco dias, permitindo redução do risco absoluto de 43% (IC 95% 19-68,8%) e beneficiando uma pessoa em cada duas tratadas (NNT=2 IC 95% 1-5)<sup>26</sup>(A).

Surtos com incapacidade moderada ou grave devem ser tratados com altas doses de MP endovenosa, mas MP oral também pode ser administrada<sup>24</sup>(D). Essas vias de administração durante os surtos de EM não apresentam diferença significativa entre os dois grupos com relação à eficácia, com redução do risco absoluto com uso de MP oral de 53% (IC 95% 46-60%) concluindo que é preferível prescrever MP oral a MP endovenosa por razões de conveniência, segurança e custo do tratamento<sup>27,28</sup>(A). A eficácia da dose oral de MP (500 mg/dia por 5 dias) comparada com placebo demonstrou significativa superioridade no grupo tratado com MP oral, sem eventos adversos sérios, podendo ser recomendada no tratamento do surto de EM<sup>29</sup>(A). Estudo comparando MP endovenosa e oral (500 mg/dia por 5 dias consecutivos) para tratamento do surto da EM demonstrou que o uso oral da MP não foi tão eficaz quanto o endovenoso no tratamento do surto da EM, apesar de apresentar população pequena e com

perda de seguimento acima de 20%, portanto os resultados podem ter acontecido por acaso<sup>15</sup>(B).

## Recomendação

Há benefício na utilização de MP no tratamento do surto de EM<sup>21,25-28</sup>(A). A MP evita a piora do surto de EM e melhora o déficit neurológico agudo, sem benefícios de longo prazo, pois não consegue prevenir novos surtos, nem modificar a evolução para incapacidade<sup>12</sup>(A). A cada duas pessoas tratadas, uma é beneficiada com a medicação<sup>26</sup>(A). Pode ser administrada endovenosa [500 mg/d por 5 dias<sup>26,27</sup>(A) ou 1 g/d de 3 a 5 dias<sup>22</sup>(B)] ou via oral (500 mg/d por 5 dias)<sup>28</sup>(A), pois não há diferença significativa entre as formas de administração<sup>15</sup>(B). Dessa forma, deve-se preferir prescrever MP oral para o tratamento do surto de EM, pela facilidade de administração, segurança e custo<sup>27</sup>(A).

## 4. HÁ BENEFÍCIO DO USO DE IMUNOGLOBULINA (IGEV) NO SURTO DE EM?

Vários estudos indicam o uso de IGEV no surto da EM, mas sua eficácia permanece incerta<sup>30,31</sup>(D).

O benefício de curto prazo encontrado com o uso de IGEV nas polirradiculoneuropatias inflamatórias crônicas desmielinizantes<sup>32</sup>(A)<sup>33</sup>(B) não foi observado no surto da EM<sup>34</sup>(A). Comparando-se doses administradas de IGEV a cada 4 semanas, por 48 semanas, nas doses de 0,2 g/kg ou 0,4 g/kg, com o placebo (feito com albumina humana), verificamos aumento do risco absoluto não significativo de recidiva de EM com a primeira dosagem [ARA=13,9%, com NNH=7 (IC 95% 3- infinito) e aumento do risco absoluto de recidiva com a segunda dosagem (ARA= 38,6% com IC 95% 24,2-

53% e NNH=3 com IC 95% 2-4). O uso da IGEV não reduz lesões cerebrais identificadas à ressonância magnética (RM)<sup>34</sup>(A).

Avaliando-se pacientes com evento desmielinizante inflamatório monofásico ou CIS, houve redução da taxa de recidiva de novos surtos diante do uso de IGEV 2 g/kg dose na fase aguda, seguida de reforços de 0,4 g/kg a cada 6 semanas por 1 ano, em 0,36 (IC 95% 0,15-0,88, com  $p=0,03$ ), concomitante com melhora no número e no volume das lesões cerebrais observadas à RM<sup>6</sup>(B).

Comparando-se MP endovenosa associada a IGEV (MP-IG) *versus* MP endovenosa associada a placebo (MP-P), no tratamento de surto de EM, ambos os grupos têm melhora de 1 ponto no EDSS, quatro semanas após o início do tratamento; sem diferença significativa entre os dois tratamentos ( $p=0,81$ )<sup>35</sup>(A).

Em relação aos surtos de EM, nenhum estudo confirmou a eficácia da IGEV. Estudos com IGEV comparado a placebo em pacientes com EM, visando a diminuir ou deixar livre de surtos e livre de lesões ativas à RM pacientes com EMRR, não demonstraram benefícios<sup>30,36</sup>(D).

## Recomendação

Até o momento, não há benefício na utilização de IGEV para tratamento de surto de EM, pelo contrário, há trabalho demonstrando aumento do risco absoluto de recidiva quando utilizada na dose de 0,4 g/kg, levando a dano a uma pessoa de cada três tratadas, sem reduzir as lesões cerebrais observadas à RM<sup>34</sup>(A). Trabalho com uso IGEV na dose de 2 g/kg, na fase aguda, seguida de reforços de 0,4 g/kg, a

cada 6 semanas, por 1 ano e, obteve redução da taxa de recidiva concomitante com melhora no número e no volume das lesões cerebrais observadas à RM, em população portadoras de várias doenças desmielinizantes e não exclusivamente EM<sup>6</sup>(B). Não há benefício para recuperação e prevenção de recaídas no tratamento combinado (MP endovenosa associada a IGEV) em relação ao uso isolado de MP<sup>35</sup>(A).

## 5. QUAL É A INDICAÇÃO DE PLASMAFERESE NO SURTO DE EM?

A plasmaferese é citada por vários autores como opção de tratamento dos surtos da EM, em casos de não resposta à MP<sup>37-39</sup>(B).

Pacientes com surto grave de EM sem respostas ao tratamento habitual com corticoides realizam três sessões de plasmaferese por semana, por duas semanas, sendo mantido o tratamento com prednisona via oral. O seguimento imediato após o término do ciclo das plasmafereses permitiu identificar melhora de 77,7% dos pacientes e, na avaliação de um ano após o tratamento, somente 18% dos casos tiveram recidivas<sup>37</sup>(B).

Consenso sobre plasmaferese em doenças neurológicas define o procedimento como não efetivo e não indicado para o tratamento da EM crônica e progressiva e, provavelmente, efetivo para recorrência ou surto de EM<sup>40</sup>(D). Reações adversas, como parestesia, hipertensão leve, hipotensão e urticárias, ocorrem em 12% dos casos dos pacientes submetidos a plasmofereze para tratamento de doenças diversas<sup>41</sup>(D).

### Recomendação

Recomenda-se realização de plasmaferese quando não houver resposta ao tratamento de surtos

graves da EM com MP EV<sup>37-39</sup>(B), não sendo indicada para EM crônica e progressiva<sup>40</sup>(D).

## 6. QUAL É O TRATAMENTO RECOMENDÁVEL PARA SURTO DE EM NA INFÂNCIA?

Surto de EM na infância necessitam de fazer diagnóstico diferencial com encefalomielite aguda disseminada (ADEM)<sup>42,43</sup>(B). Enquanto que na EM existe uma doença autoimune, progressiva e inflamatória do SNC, com desmielinização dos axônios, a ADEM é uma doença inflamatória desmielinizante geralmente decorrente de infecção viral e reversível entre 57% e 90% dos casos<sup>44,45</sup>(B). Há algumas diferenças clínicas entre EM e ADEM: início do quadro de EM é em crianças maiores (14a 10 m  $\pm$  3a 3 m), enquanto que na ADEM, seria de 7 a  $\pm$  4 a. EM é mais comum no gênero feminino e ADEM no masculino. Encefalopatia é encontrada mais em crianças com ADEM, com OR=0,03 (IC 95% 0,01-0,5); geralmente associada a quadros de febre e convulsões, com OR=0,07 (IC 95% 0,04-1,3) e OR=0,05 (IC 95% 0,03-1,0), respectivamente. Não há quadros de recaídas após 3 meses de seguimento na ADEM e, geralmente, não há história familiar de ADEM, mas existe em relação à EM, com aumento da chance de doença com OR=15,5 (IC 95% 0,8-292,6)<sup>42</sup>(B).

Trabalhos em adultos portadores de EM demonstram benefício no tratamento precoce da doença, o que significa que algumas crianças e adolescentes necessitarão iniciar o tratamento para EM ainda jovens<sup>46</sup>(D). Entretanto, até o momento, a eficácia e a segurança de longo prazo precisam ser melhor estudadas nessa faixa etária<sup>47</sup>(D). Os surtos da EM pediátrica são tratados com corticosteroides em altas doses do tipo MP. Especialistas recomendam o uso de MP na dose

de 1 a 1,5 mg/kg de peso para tratamento de surtos na EM pediátrica<sup>48</sup>(D). Crianças com surto inicial de EM manifestado como neurite óptica, com idade média à ocasião de 14 anos (1,9-16 anos) e acompanhadas por 4 anos (0,6-9 anos), receberam 30 mg/kg/dose de MP para tratamento, sendo em raros casos necessária a realização de plasmaferese<sup>49</sup>(B). Crianças acompanhadas em média por 5,5 anos, desde o diagnóstico de EM até o primeiro surto subsequente, foram tratadas com  $\beta$ -interferon, com a intenção de reduzir a recidiva ou a incapacidade. Oitenta por cento dos casos de primeiro surto ocorreram nos primeiros 2 anos subsequentes e o uso de interferon reduziu a taxa de surtos no primeiro ano de tratamento, com  $H_z=0,31$  (IC 95% 0,13-0,72) e também nos dois primeiros anos, com  $H_z=0,40$  (IC 95% 0,20-0,30), sendo perdida essa proteção em 4 anos. O uso de interferon não modificou a incapacidade neurológica, com  $H_z=0,78$  (IC 95% 0,25-2,42)<sup>50</sup>(B).

## Recomendação

Os surtos da EM pediátrica são tratados com corticosteroides em altas doses do tipo MP<sup>49</sup>(B). O uso de interferon, após o diagnós-

tico confirmado de EM, permite reduzir a taxa de novo surto em até 2 anos, porém não é capaz de influenciar a evolução para incapacidade neurológica<sup>50</sup>(B).

## CONFLITO DE INTERESSE:

Alves - Leon SV: recebeu honorários por apresentação em palestras e consultoria médica patrocinados pelas empresas Biogen-IDEC, Bayer Schering, Novartis e Merck-Serano.

Rocha AJ: recebeu honorários por participação em conferências e organização de eventos educacionais patrocinados pelas empresas Bayer, Biogen-Idec e Merck-Serono.

Machado SN: recebeu honorários por ministrar aulas patrocinadas pelas empresas Bayer Schering, Merck Serono e Teva; recebeu honorários por participação em pesquisa patrocinada pelas empresas Bayer Schering e Teva.

## REFERÊNCIAS

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46: 907-11.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
3. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
5. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-86.
6. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61: 1515-20.
7. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
8. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wierlewski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66:841-6.
9. Callegaro D, de Lolio CA, Radvány J, Tilbergy CP, Mendonça RA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992;11:11-4.
10. Rinne UK, Sonninen V, Tuovinen T. Corticotrophin treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967;43:Suppl 31:185+.
11. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis; ACTH vs placebo in acute exacerbations. Preliminary report. *Neurology* 1968;18:Suppl:1-10.
12. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001331.
13. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006921.

14. Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. "Bolus" methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1983;4:169-72.
15. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1219-20.
16. Hoogstraten MC, Minderhoud JM. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:597-8.
17. Hoogstraten MC, Minderhoud JM. Long-term effect of ACTH treatment of relapse in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1990;82:74-7.
18. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-32.
19. Liu M, Hu X, Wang Y, Peng F, Yang Y, Chen X, et al. Effect of high-dose methylprednisolone treatment on Th17 cells in patients with multiple sclerosis in relapse. *Acta Neurol Scand* 2009;120:235-41.
20. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.
21. Pascual AM, Bosca I, Escutia M, Bernat A, Coret F, Casanova B. Prospective assessment of the treatment of multiple sclerosis relapses with oral high-dose methylprednisolone: response and tolerability data. *Neurologia* 2008;23:73-7.
22. Pascual AM, Boscá I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol* 2008;15:284-8.
23. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2009;(189):73-80.
24. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintoré M, Río J, Polman CH, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 2008;70(13 Pt 2):1084-91.
25. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-43.
26. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.
27. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-6.

28. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Boneschi FM, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009;73:1842-8.
29. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529-34.
30. Cohen JA. How effective is intravenous immunoglobulin for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:588-9.
31. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV. Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis: potential of intravenous immunoglobulin. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:594.
32. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001797.
33. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Timmouth A, Wilson K, Cameron DW, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;45:1640-57.
34. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71:265-71.
35. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitendaa dehaag BM, Lee ML, Movig KL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004;10:89-91.
36. Khan OA, Tselis A, Boster A. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2009;72:2134-5.
37. Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, Saura-Luján I, Carretón-Ballester A, Escribano-Soriano JB, et al. Plasmapheresis: its use in multiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system. An observation study. *Rev Neurol* 2003;37:917-26.
38. Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, et al. Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011;18:478-80.
39. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143-9.
40. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294-300.

41. Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA. Plasma exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *CMAJ* 1990;142:557-62.
42. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:480-6.
43. Atzori M, Battistella PA, Perini P, Calabrese M, Fontanin M, Laverda AM, et al. Clinical and diagnostic aspects of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: a single centre prospective study. *Mult Scler* 2009;15:363-70.
44. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123 Pt 12:2407-22.
45. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-31.
46. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):S54-65.
47. Kuntz NL, Chabas D, Weinstock-Guttman B, Chitnis T, Yeh EA, Krupp L, et al. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:505-20.
48. Chabas D, Green AJ, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *NeuroRx* 2006;3:264-75.
39. Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter JV. Spectrum of neuromyelitis optica. *Pediatrics* 2008;122:e1039-47.
50. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group of the French Neuropediatric Society. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:205-9.