

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**

**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**

**Dr. Roberto Alexandre Dezena**

**Dr. Samuel Simis**

**Dr. Murilo Sousa de Meneses**

**Dr. José Marcus Rotta**

1ª Edição

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



1ª Edição

Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**

**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**

**Dr. Roberto Alexandre Dezena**

**Dr. Samuel Simis**

**Dr. Murilo Sousa de Meneses**

**Dr. José Marcus Rotta**

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

Shutterstock

**Edição de arte**

Gabriela Jardim Bonet

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Tratado de neurologia clínica e cirúrgica

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo  
**Correção:** Bruno Oliveira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Editores:** André Giacomelli Leal  
Paulo Henrique Pires de Aguiar  
Ricardo Ramina  
**Colaboradores:** Roberto Alexandre Dezena  
Samuel Simis  
Murilo Souza de Menezes  
José Marcus Rotta

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
T776	Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0134-6 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304">https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304</a>  1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título.  CDD 612.8
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## **EDITORES**

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

## **COLABORADORES**

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

## **COLABORADORES ACADÊMICOS**

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinícios Ribas dos Santos



## APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNC está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a toda a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

## PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da “estética do diagnóstico”. A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este *Tratado* uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.

Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba  
Cátedra em Neurocirurgia  
Diretor do Departamento de Neurocirurgia  
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen  
Alemanha

## SUMÁRIO

### PARTE 1 - HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

#### CAPÍTULO 1..... 1

##### HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213041>

### PARTE 2 - NEUROANATOMIA BÁSICA

#### CAPÍTULO 2..... 12

##### NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

Vanessa Milanese Holanda Zimpel

Natally Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213042>

#### CAPÍTULO 3..... 20

##### NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

Hugo Leonardo Doria-Netto

Raphael Vicente Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213043>

#### CAPÍTULO 4..... 49

##### ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

Luiz Roberto Aguiar


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213044>

### PARTE 3 - SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

#### CAPÍTULO 5..... 55

##### SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA


Alexandre Souza Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213045>

#### CAPÍTULO 6..... 77

##### ELETRONEUROMIOGRAFIA


Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento






 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213046>

#### CAPÍTULO 7..... 87

##### INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Helio Rodrigues Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213047>

<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>95</b>
<b>DOPPLER TRANSCRANIANO</b>	
Rafaela Almeida Alquéres	
Victor Marinho Silva	
Pamela Torquato de Aquino	
Marcelo de Lima Oliveira	
Edson Bor Seng Shu	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048">https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048</a>	
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>104</b>
<b>ECODOPPLER VASCULAR DE VASOS CERVICAIS</b>	
Cindy Caetano da Silva	
Daniel Wallbach Peruffo	
Samir Ale Bark	
Viviane Aline Buffon	
Robertson Alfredo Bodanese Pacheco	
Sérgio Souza Alves Junior	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049">https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049</a>	
<b>CAPÍTULO 10.....</b>	<b>118</b>
<b>ELETROENCEFALOGRAMA</b>	
Bruno Toshio Takeshita	
Elaine Keiko Fujisao	
Caroliny Trevisan Teixeira	
Pedro Andre Kowacs	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410</a>	
<b>CAPÍTULO 11.....</b>	<b>126</b>
<b>POTENCIAIS EVOCADOS</b>	
Adauri Bueno de Camargo	
Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411</a>	
<b>CAPÍTULO 12.....</b>	<b>137</b>
<b>LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA</b>	
André Simis	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412</a>	
<b>PARTE 4 - DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO</b>	
<b>CAPÍTULO 13.....</b>	<b>144</b>
<b>ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO</b>	
Alexandre Luiz Longo	

Maria Francisca Moro Longo  
Carla Heloisa Cabral Moro  
Dara Lucas de Albuquerque  
Pedro S. C. Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130413>

**CAPÍTULO 14..... 169**

**EMBOLIA PARADOXAL**


Vanessa Rizelio  
Kristel Larisa Back Merida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130414>

**CAPÍTULO 15..... 181**

**TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO**

André Giacomelli Leal  
Jorge Luis Novak Filho  
Sarah Scheuer Texeira  
Camila Lorenzini Tessaro  
Pedro Henrique Araújo da Silva  
Matheus Kahakura Franco Pedro  
Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130415>

**CAPÍTULO 16..... 194**

**VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Leandro José Haas  
Bernardo Przysiezny

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130416>

**CAPÍTULO 17..... 208**

**VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL**

Gisela Tinone

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130417>

**CAPÍTULO 18..... 210**

**DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA**


Rafael Brito Santos  
Albedy Moreira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130418>

**CAPÍTULO 19..... 223**

**TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS**

Alexandre Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130419>

**CAPÍTULO 20.....233**

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO**

Renata Faria Simm

Alexandre Pingarilho

Giovanna Zambo Galafassi

Fernanda Lopes Rocha Cobucci

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130420>

**CAPÍTULO 21.....237**

**HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA**

Vitor Nagai Yamaki

Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda

Eberval Gadelha Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130421>

**CAPÍTULO 22.....248**

**ANEURISMAS INTRACRANIANOS**

Matheus Kahakura Franco Pedro

André Giacomelli Leal

Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130422>

**CAPÍTULO 23.....260**


**MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS**

Marco Antonio Stefani

Apio Claudio Martins Antunes

Lucas Scotta Cabral

Eduarda Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130423>

**PARTE 5 - DOENÇAS DESMIELINIZANTES**

**CAPÍTULO 24.....273**








**DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Henry Koiti Sato

Matheus Pedro Wasem

Hanaiê Cavalli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130424>


<b>CAPÍTULO 25.....</b>	<b>284</b>
<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA</b>	
Douglas Kazutoshi Sato	
Cássia Elisa Marin	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425</a>	
<b>CAPÍTULO 26.....</b>	<b>304</b>
<b>NEUROMIELITE ÓPTICA</b>	
Mario Teruo Sato	
Duana Bicudo	
Henry Koiti Sato	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426</a>	
<b>PARTE 6 - DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR</b>	
<b>CAPÍTULO 27.....</b>	<b>327</b>
<b>EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL</b>	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho	
Raquel Queiroz Sousa Lima	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427</a>	
<b>CAPÍTULO 28.....</b>	<b>346</b>
<b>ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA</b>	
Frederico Mennucci de Haidar Jorge	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428</a>	
<b>CAPÍTULO 29.....</b>	<b>359</b>
<b>SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</b>	
Eduardo Estephan	
Vinicius Hardoim	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429</a>	
<b>CAPÍTULO 30.....</b>	<b>368</b>
<b>MIASTENIA GRAVIS</b>	
Camila Speltz Perussolo	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430</a>	
<b>CAPÍTULO 31.....</b>	<b>386</b>
<b>MIOPATIAS</b>	
Leonardo Valente Camargo	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431</a>	

## PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

### **CAPÍTULO 32.....402**

#### DOENÇA DE PARKINSON

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130432>

### **CAPÍTULO 33.....417**

#### COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

Jacy Bezerra Parmera

Thiago Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130433>

### **CAPÍTULO 34.....440**

#### DISTONIA

Natasha Consul Sgarioni

Beatriz A Anjos Godke Veiga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130434>

### **CAPÍTULO 35.....452**

#### TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA

Paulo Roberto Franceschini

Bernardo Assumpção de Mônaco

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130435>

## PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA

### **CAPÍTULO 36.....473**

#### CEFALÉIAS

Paulo Sergio Faro Santos

Pedro André Kowacs

Olga Francis Pita Chagas

Marco Antonio Nihl

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130436>

### **CAPÍTULO 37.....500**

#### EPILEPSIA

Elaine Keiko Fujisao

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130437>



## PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

### CAPÍTULO 38.....509

#### DEMÊNCIAS

Fábio Henrique de Gobbi Porto

Alessandra Shenandoa Heluani

Guilherme Kenzzo Akamine

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130438>

### CAPÍTULO 39.....524


#### DOENÇA DE ALZHEIMER

Raphael Ribeiro Spera

Bruno Diógenes Iepsen

Tarcila Marinho Cippiciani

Renato Anghinah

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130439>

### CAPÍTULO 40.....536


#### HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Amanda Batista Machado

Marcela Ferreira Cordellini

Hamzah Smaili

Sonival Cândido Hunevicz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130440>

## PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

### CAPÍTULO 41.....548

#### VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Daniel Cliquet

Isabela Caiado Caixeta Vencio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130441>

### CAPÍTULO 42.....563


#### NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Erasmus Barros da Silva Jr

Ricardo Ramina

Gustavo Simiano Jung

Afonso Aragão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130442>

**CAPÍTULO 43.....575**

**TUMORES DE BASE DO CRÂNIO**


Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Giovanna Zambo Galafassi

Roberto Alexandre Dezena

Saleem Abdulrauf

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130443>

**CAPÍTULO 44.....587**

**TUMORES INTRARRAQUIANOS**

Paulo de Carvalho Jr.

Arya Nabavi

Paulo de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130444>

**CAPÍTULO 45.....609**

**CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130445>

**PARTE 11 - DOR E ESPASTICIDADE**

**CAPÍTULO 46.....636**


**DOR**

Pedro Antônio Pierro Neto

Giovanna Galafassi

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130446>

**CAPÍTULO 47.....653**

**ESPASTICIDADE**

Bernardo Assumpção de Monaco

Paulo Roberto Franceschini


Manoel Jacobsen Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130447>

**CAPÍTULO 48.....666**

**NEUROMODULAÇÃO**

Marcel Simis


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130448>

## **PARTE 12 - TRANSTORNO DO SONO**

**CAPÍTULO 49.....673**

### **DISTÚRBIOS DO SONO**

Leonardo Condé

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130449>

## **PARTE 13 -PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO**

**CAPÍTULO 50.....686**

### **NEUROINTENSIVISMO**

Ana Maria Mendes Ferreira

Jakeline Silva Santos

Alysson Alves Marim

Tiago Domingos Teixeira Rincon

Kaio Henrique Viana Gomes

Guilherme Perez de Oliveira

Eduardo de Sousa Martins e Silva

Tamires Hortêncio Alvarenga

Gabriella Gomes Lopes Prata

João Pedro de Oliveira Jr.

Fernando Henrique dos Reis Sousa

Thiago Silva Paresoto

Luiz Fernando Alves Pereira

Gustavo Branquinho Alberto

Lívia Grimaldi Abud Fujita

Roberto Alexandre Dezena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130450>


**CAPÍTULO 51.....701**

### **HIPERTENSÃO INTRACRANIANA**

Gustavo Sousa Noletto

João Gustavo Rocha Peixoto Santos

Wellingson Silva Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130451>

**CAPÍTULO 52.....713**


### **TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO**

Robson Luis Oliveira de Amorim

Daniel Buzaglo Gonçalves

Bruna Guimarães Dutra

Henrique Martins


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130452>

**CAPÍTULO 53.....729**

**TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR**

Jerônimo Buzetti Milano

Heloísa de Fátima Sare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130453>

**CAPÍTULO 54.....739**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

André E. A. Franzoi

Gustavo C. Ribas

Isabelle P. Bandeira

Letícia C. Breis

Marco A. M. Schlindwein

Marcus V. M. Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130454>

**CAPÍTULO 55.....765**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA**


Ápio Antunes

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Marco Stefani

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130455>

**CAPÍTULO 56.....775**

**TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA**

Ápio Claudio Martins Antunes

Marco Antonio Stefani

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130456>


**CAPÍTULO 57.....784**

**INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Danielle de Lara

João Guilherme Brasil Valim

Sheila Wayszceyk

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130457>

## **PARTE 14 - DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA**

**CAPÍTULO 58.....798**

### **SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA**

Matheus Franco Andrade Oliveira

Juliana Silva de Almeida Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130458>

**CAPÍTULO 59.....807**

### **HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA**

Tatiana Protzenko

Antônio Bellas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130459>


**CAPÍTULO 60.....817**

### **PARALISIA CEREBRAL INFANTIL**

Simone Amorim

Juliana Barbosa Goulardins

Juliana Cristina Fernandes Bilhar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130460>

## **PARTE 15 - OUTROS**

**CAPÍTULO 61.....838**

### **A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS**

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130461>

**CAPÍTULO 62.....853**

### **APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA**

André Giacomelli Leal


Lorena Maria Dering

Matheus Kahakura Franco Pedro

Beatriz Luci Fernandes

Mauren Abreu de Souza

Percy Nohama

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130462>

**SOBRE OS EDITORES .....867**

**SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES.....868**

**Douglas Kazutoshi Sato**

**Cássia Elisa Marin**

### INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) foi descrita em 1868 por Jean-Martin Charcot no *Hôpital de la Salpêtrière*, na França. Charcot definiu a “esclerose em placas” como uma tríade, envolvendo sintomas de tremor, nistagmo e fala escândida<sup>1</sup>. Hoje, mais de um século e meio depois, conhecemos a EM como uma condição complexa com apresentações clínicas extremamente variadas.

A EM é uma doença crônica inflamatória, desmielinizante, imunomediada, que envolve o sistema nervoso central (SNC), sendo a causa não-traumática mais comum de incapacidade neurológica em pacientes jovens<sup>2</sup>. Devido à faixa etária que acomete, a doença leva a um grande impacto funcional, financeiro e na qualidade de vida destes pacientes<sup>3</sup>. No Brasil, a média do custo anual pela doença é de cerca de 35 mil reais por paciente e mais da metade dos pacientes deixa de trabalhar devido à incapacidade neurológica decorrida da doença<sup>4</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Atualmente, cerca de 2,3 milhões de pessoas possuem o diagnóstico de EM no mundo<sup>5</sup>, sendo uma doença já conhecida por acometer adultos jovens, caucasianos e com predomínio em mulheres. No Brasil, estudos epidemiológicos demonstraram uma prevalência média de EM de 4 a 25 por 100 mil habitantes, sendo este número maior para populações que vivem no Sul do país<sup>6,7</sup>.

Quanto à faixa etária acometida pela EM, há variância conforme o tipo de EM. Na forma remitente-recorrente, a doença geralmente inicia por volta dos 20 aos 35 anos de idade, sendo que na forma primariamente progressiva é mais comum seu início ocorrer em uma média de 40 anos de idade. Vale enfatizar que até 10% dos pacientes já possuem história clínica de evento desmielinizante ainda durante a infância ou durante a adolescência<sup>8,9</sup>.

O mecanismo imunopatológico da EM ainda não é completamente conhecido. Acredita-se que a doença tenha uma causa multifatorial, combinando fatores de risco ambientais e susceptibilidade genética. Os fatores ambientais já relacionados com o risco de desenvolver EM são: infecções virais prévias (principalmente por vírus Epstein-Barr), tabagismo ativo ou passivo, latitude (alta prevalência em países em alta latitude na Europa, América do Norte, sul da Austrália e Nova Zelândia), baixa exposição ao sol e baixos níveis de vitamina D sérica, vacinações prévias, obesidade durante a infância e adolescência, e alterações na microbiota intestinal<sup>10-17</sup>.

Quanto falamos sobre susceptibilidade genética, é importante lembrar que a herança relacionada à EM é poligênica e envolve múltiplos polimorfismos em vários genes, sendo que há mais de 200 variantes de polimorfismos estudados e associados à doença principalmente os envolvendo classes de alelos I e II (HLA I e II)<sup>18,19</sup>. A combinação de mais de uma variante promove um risco diferente na susceptibilidade genética. A maioria das variantes codifica moléculas envolvidas no sistema imunológico, como os mais estudados genes HLA do cromossomo 6, incluindo polimorfismos HLA-DRB1\*15:01 e polimorfismos no IL2 e IL7R<sup>20-22</sup>, sendo estes últimos genes relacionados a ativação e proliferação de células

T. Alguns polimorfismos interagem com os fatores ambientais, aumentando o risco de desenvolvimento da EM. O HLA-DRB1\*15:01 promove um maior risco da doença em pacientes tabagistas, com história de obesidade na adolescência e também em paciente com infecção prévia por Epstein-Barr vírus. Já outro polimorfismo (CYP24A1) aumenta o risco da doença em pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D<sup>18,23</sup>.

## PATOGÊNESE

O dano neurológico na EM resulta de um mecanismo patogênico complexo e dinâmico, envolvendo sistema imune inato e adaptativo, micróglia, oligodendrócitos, astrócitos e neurônios<sup>24,25</sup>.

O papel fundamental do sistema imune adaptativo na doença envolve células T e B, recrutadas por antígenos-específicos expressos no SNC. O motivo pelo qual há uma resposta imunológica contra antígenos centrais ainda não é conhecido, porém alguns mecanismos estudados podem ser levados em conta para o início desta reação imune (Figura 1), como a reatividade entre antígenos da microbiota intestinal e auto-antígenos, ou respostas autoimunes contra um estímulo inflamatório, como um processo infeccioso ou uma doença autoimune já previamente instalada<sup>26,27</sup>.

A expansão de uma grande quantidade de linfócitos antígenos-específicos ocorre a partir de células precursoras presentes nos linfonodos da periferia, a qual necessita de células apresentadoras de antígeno (APC), como as células dendríticas, para desencadear uma resposta específica de células T e B<sup>26</sup>. Acredita-se que a resposta imune patológica aos antígenos do SNC possa ser iniciada de duas maneiras<sup>25</sup>: através do modelo intrínseco ou do modelo extrínseco do SNC. No primeiro, postula-se que a resposta imune ocorra inicialmente no SNC, o qual leva à liberação de antígenos do SNC para a periferia, local em que ocorre a reação autoimune contra estes antígenos centrais. O segundo consiste

em uma teoria de que o evento inicial imunológico ocorra na periferia e leve a uma resposta imune aberrante contra o SNC. Ambos os cenários irão levar à liberação de antígenos da periferia, os quais causarão uma resposta imunológica nos tecidos linfáticos, seguida de uma invasão destes linfócitos no SNC (Figura 2). Esta invasão é associada à disfunção da barreira hemato-encefálica (BHC) e a uma anormal permeabilidade vascular de capilares cerebrais, processo que se acredita iniciar antes mesmo do processo inflamatório<sup>24,28</sup>.

Como auxílio nas evidências do envolvimento imunológico na patogênese da doença, sabe-se que há produção intratecal de imunoglobulinas do tipo IgG e IgM, vistas em análise de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano dos pacientes, dado não encontrado na análise sérica. Além disso, há o envolvimento não muito enfatizado dos oligodendrócitos, os quais ficam aprisionados ao redor das placas inflamatórias, sendo ineficientes na remielinização das lesões inflamatórias<sup>29</sup>. Podemos citar também o papel das drogas modificadoras da doença, as quais têm demonstrado efeito benéfico no controle da ativação da doença, através da atuação em mecanismos imunológicos como a regulação da resposta imune de células T, o bloqueio do transporte dos linfócitos para o SNC e redução da atividade das células B.

O sistema imune inato, englobando as células fagocíticas, também possui papel na fisiopatologia da EM desde o início do processo inflamatório. Os macrófagos auxiliam na resposta pró-inflamatória gerada pelas células T e B. Já a ativação microglial promove secreção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e radicais livres. A micróglia é encontrada abundantemente na substância branca cerebral. Enquanto ela tem um papel importante na mediação da inflamação, acredita-se que também tenha influência na reparação de danos, promovendo limpeza dos debris de mielina<sup>30</sup>. O mesmo ocorre com o processo envolvendo os astrócitos<sup>31</sup>, os quais são os maiores componentes das placas inflamatórias na EM. Enquanto este processo aumenta a inflamação

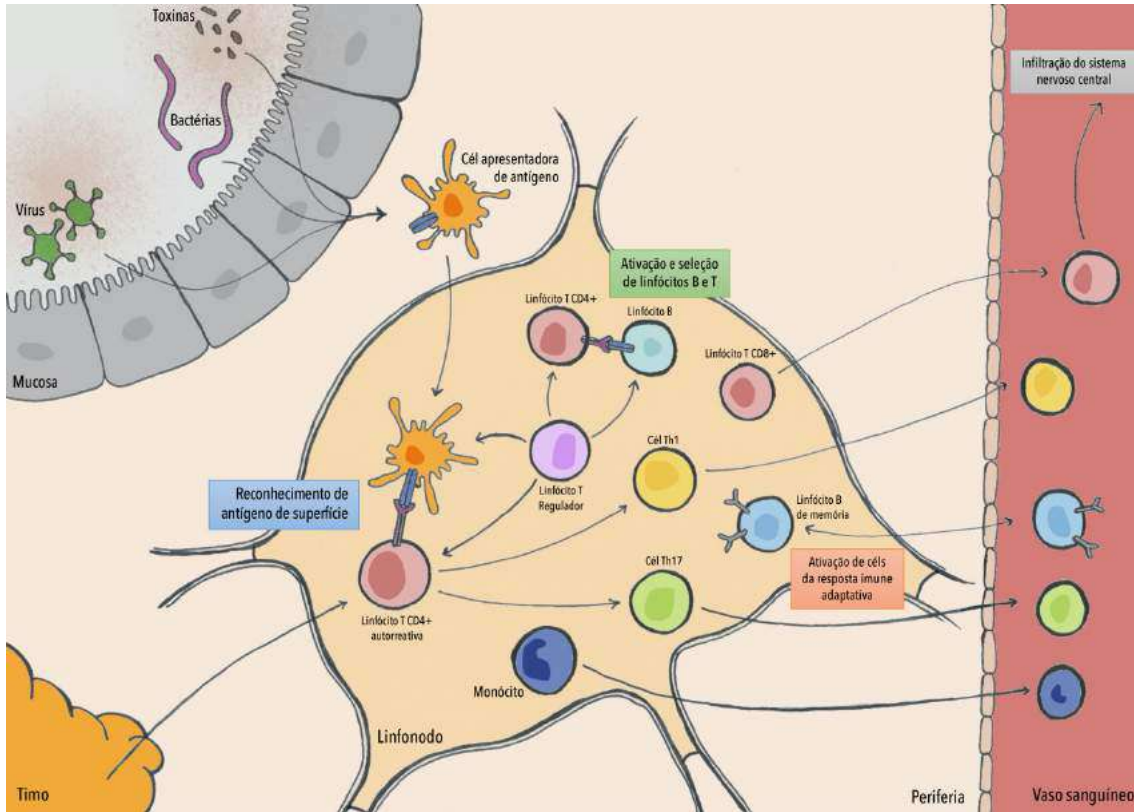


Figura 1: Resposta imunológica anormal frente a antígenos e formação de linhagens celulares autorreativas contra o SNC.

Fonte: Os autores, 2021.

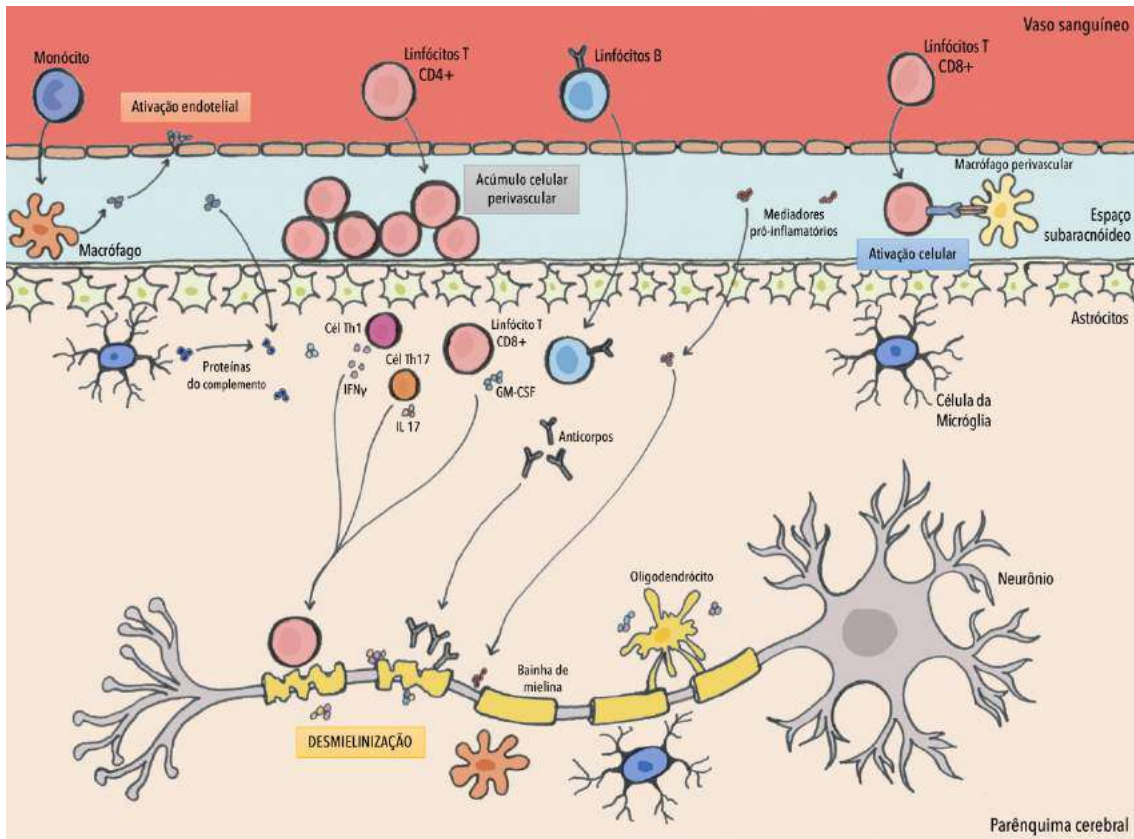


Figura 2: Patogênese da EM e desregulação do sistema imunológico na periferia e no SNC.

Fonte: Os autores, 2021.



através da produção de moléculas pró-inflamatórias, ele também limita o dano tecidual através do aumento de glutamato, o qual promove suporte metabólico aos axônios e ajuda na manutenção da BHC<sup>32</sup>.

Conforme a doença avança para a fase progressiva, a contribuição do sistema imune periférico na patogênese da doença reduz e a resposta imune fica mais confinada em compartimentos do SNC, levando a dano difuso da substância branca e inúmeros infiltrados de linfócitos e monócitos, e a aumento do envolvimento cortical nesta etapa. Além disso, o dano tecidual na fase progressiva inclui degeneração axonal por desmielinização crônica, disfunção de astrócitos e ativação microglial<sup>33</sup>.

Do ponto de vista anátomo-patológico, o marco da EM é a desmielinização, gliose astrocítica, perda axonal e neurodegeneração, sendo estas responsáveis pelo surgimento de incapacidades clínicas permanentes, motoras e cognitivas. Acredita-se que a perda neuronal esteja ligada a disfunção mitocondrial, perda do suporte mielínico, edema celular progressivo e desorganização citoesquelética, reflexo da desmielinização e inflamação crônica<sup>34</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

As manifestações relacionadas à EM dependem de qual fenótipo de doença o paciente se enquadra, sendo que este está relacionado ao início e ao curso clínico da doença (Figura 3):

1. EM remitente-recorrente (EMRR): é o fenótipo de abertura mais comum, ocorrendo em cerca de 85% dos casos, caracterizado pela ocorrência de manifestações em intervalos irregulares, agudas ou subagudas, chamadas de surto, das quais podem ter recuperação completa ou incompleta. Há mínima progressão de sintomas entre um surto e outro<sup>35,36</sup>;
2. EM secundariamente progressiva (EMSP): uma parcela dos pacientes que abrem o diagnóstico na forma de EMRR irá desenvolver a EMSP após alguns anos da doença, sendo esta caracterizada por incapacidades lentamente progressivas e irreversíveis que ocorrem independentemente da presença de surtos. A taxa de conversão de EMRR para EMSP é de 2 a 3% dos pacientes ao ano. Sabe-se que, nesta fase, o componente inflamatório da patogênese da doença torna-se menor, e há um predomínio de componentes neurodegenerativos<sup>35,37</sup>;
3. EM primariamente progressiva (EMPP): assim como a EMRR, é um fenótipo de abertura da doença, ocorrendo em 10 a 15% dos casos. A EMPP se manifesta com incapacidades e déficits neurológicos progressivos e irreversíveis desde o início do quadro, se mais de 1 ano ou ocorrência de surtos<sup>38</sup>;
4. síndrome clínica isolada (CIS): consiste em um fenótipo de abertura comum, englobando os pacientes que apresentaram apenas um surto clínico sugestivos de doença desmielinizante, porém que não preenche todos os critérios clínico-radiológicos para EM no momento. Na CIS, não há evidência ou história prévia de outros sintomas compatíveis com surto desmielinizante. Em 20 anos, aproximadamente 85% dos pacientes com CIS irão apresentar outros sintomas ou surgimento de lesões desmielinizantes em estudos de imagem, os quais enquadrarão estes pacientes dentro dos outros fenótipos EM<sup>39,40</sup>; e
5. síndrome radiológica isolada (RIS): trata-se de um diagnóstico dado quando lesões desmielinizantes assintomáticas em localizações típicas de EM são encontradas, sem que o paciente tenha tido nenhuma manifestação clínica prévia (durante exames de imagem solicitados por outros motivos). Cerca de 34% dos casos evoluem com uma manifestação clínica dentro de 5 anos, principalmente em pacientes do sexo masculino, com idade precoce ou com lesões em medula

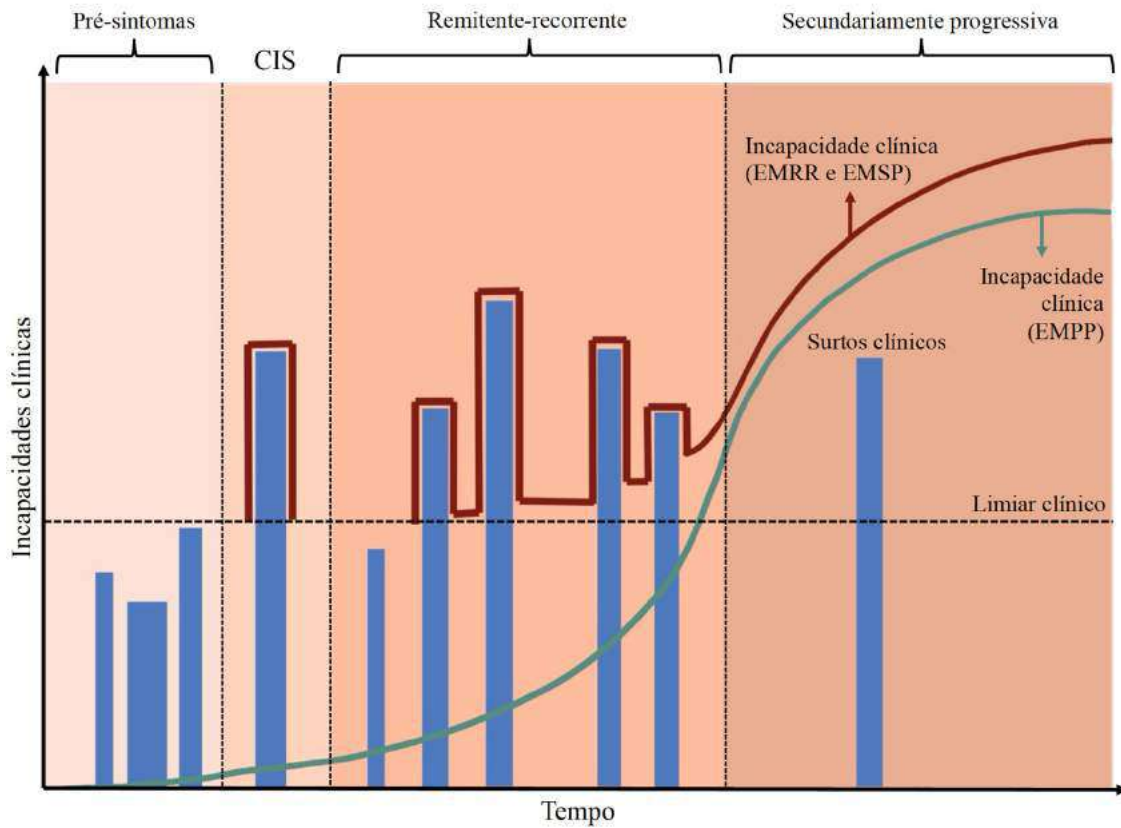


Figura 3: Curso clínico da esclerose múltipla (EM).

Fonte: Os autores, 2021.

espinhal<sup>41,42</sup>.

Nos fenótipos que englobam ocorrências de surto, as manifestações clínicas destes variam conforme o local da lesão desmielinizante no SNC. Estes surtos são caracterizados como surgimento de sintomas neurológicos focais compatíveis com episódios desmielinizantes, com duração de mais de 24h, na ausência de febre, encefalopatia (como redução do nível de consciência ou crises epiléticas) ou sintomas infecciosos<sup>43,44</sup>. Estes sintomas iniciam de forma aguda ou subaguda, com piora progressiva, atingindo um pico com 2 a 3 semanas, com posterior remissão variável, entre resolução mínima a completa melhora, geralmente após 2 a 4 semanas do pico dos sintomas<sup>35</sup>.

Os sintomas de surto dependem da localização do processo inflamatório no SNC. Os sintomas mais comumente presentes em surtos de EM são<sup>35,44</sup>:

- neurite óptica (NO): redução da acuidade visual (como turvação visual ou escotoma central), geralmente unilateral e dolorosa. Ocorre como primeiro sintoma da doença em 25% dos pacientes, sendo que até 70% dos casos terão um episódio de NO ao longo da doença<sup>45</sup>. Na avaliação do fundo de olho, é comum encontramos papiledema, quando o processo inflamatório da NO ocorre na região anterior do nervo;
  - mielite transversa parcial: geralmente com sintomas sensitivos (presentes inicialmente em até 45% dos casos) com ou sem sinal de Lhermitte (sensação de choque em tronco e membros superiores, quando paciente realiza flexão cefálica). Sintomas motores também são comuns, abrindo o quadro em até 40% dos pacientes, através de paresia e sinais de liberação piramidal. Podem ocorrer sintomas esfinterianos agudos, como urge-incontinência e disfunção erétil; e
  - síndrome de tronco encefálico ou de cerebelo: diplopia indolor, ataxia, nistagmo, vertigem, parestesias faciais, incoordenação de movimentos axiais ou apendiculares, e/ou disartria. Quadros de oftalmoplegia internuclear ou paresias de nervos cranianos, em especial o nervo abducente, são frequentes.
- Além disso, mesmo na ausência de novo evento desmielinizante, déficits de surtos prévios podem piorar temporariamente em cenários de temperatura corporal elevada, como febre, atividade física, aumento da temperatura ambiente e aumento do metabolismo, conhecido como fenômeno de *Uhthoff*. Estas pioras temporárias costumam ocorrer por poucas horas ou dias e são denominadas “pseudo-surtos”.
- Além dos surtos, há outros achados presentes em pacientes com EMRR e que, geralmente, ocorrem depois de alguns anos de doença, devido à progressão sutil que ocorre independentemente de surtos. Estes sintomas costumam ocorrer de forma mais significativa em pacientes com formas progressivas da EM<sup>46</sup>:
- disfunção vesical e intestinal: presente em 75 e 50% dos casos, respectivamente. Há, principalmente, queixas sobre urgência urinária e/ou fecal, porém também podem ocorrer casos de retenção urinária e constipação<sup>47</sup>;
  - disfunção cognitiva: presente em 45 a 70% dos casos, não sendo incomum ocorrer desde o início da doença<sup>48,49</sup>. Os principais domínios afetados são atenção, função executiva, memória de curto prazo, evocação de palavras e velocidade de processamento de informações<sup>50</sup>. O grau do declínio cognitivo corresponde diretamente com a severidade da patologia cerebral e da carga lesional no estudo de ressonância magnética (RM), sendo comum encontrarmos, nestes pacientes, atrofia e lesões chamadas *black holes*, que correspondem a hipossinais em T1 e à perda da arquitetura tecidual cerebral<sup>51,52</sup>;
  - alterações de humor: principalmente o transtorno depressivo, presente em até 50% dos casos, o qual recebe influência direta da carga lesional e de outros sintomas, como dor, ansiedade, fadiga e declínio

nio cognitivo<sup>53</sup>;

- fadiga: é descrita como uma sensação de exaustão física, presente em até 90% dos pacientes com EM, que pode ocorrer diariamente e tende a melhorar após o descanso. É um sintoma que piora em situações de depressão, distúrbios do sono e uso de algumas medicações (anti-histamínicos, anti-inflamatórios, sedativos e relaxantes musculares)<sup>54,55</sup>;
- espasticidade: cerca de 15% dos pacientes apresentam espasticidade moderada a severa ao longo do curso da doença, a qual ocorre devido a lesão de neurônio motor superior por desmielinização no SNC<sup>56</sup>;
- dor: presente em até 65% dos pacientes, a dor geralmente decorre de cefaleia, dor de origem neuropática, neuralgia do trigêmeo ou espasmos dolorosos<sup>57</sup>;
- disfunção sexual: presente em até 70% dos casos, em algum momento da doença. A disfunção sexual pode ser resultado de lesão direta das vias motoras e sensitivas da medula espinhal, bem como de fatores psicológicos<sup>47,58</sup>; e
- alterações de sono: ocorrem em até 55% dos pacientes e são representadas por insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia e hipopneia obstrutiva do sono<sup>59</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM pode ser um desafio para o médico, visto que não existe um exame específico ou teste molecular que detecte a doença. O processo depende da história clínica, exame físico neurológico e de exames complementares como imagens do sistema nervoso central em estudos de RM e coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR).

A última atualização dos critérios diagnósticos (critérios de McDonald) ocorreu em 2017<sup>44</sup>, na tentativa de aumentar a acurácia do método e

agilizar o diagnóstico (Tabela 1). A chave principal para o diagnóstico consiste em evidências de lesões no sistema nervoso central demonstrando disseminação no tempo (lesões que ocorreram em tempos diferentes) e disseminação no espaço (lesões em mais de uma localização típica no SNC). Em 2017, algumas mudanças ocorreram baseadas nos critérios de 2010, como a inclusão de presença de bandas oligoclonais (BOC) como possível critério para caracterizar a disseminação no tempo, de lesões sintomáticas e assintomáticas na RM como determinantes de disseminação em tempo e espaço, e de lesões corticais como possível localização para disseminação em espaço. Vale lembrar que quando a presença de BOC é parte do processo diagnóstico, esta deve ser avaliada tanto em LCR quanto em soro, para confirmar sua presença apenas no primeiro.

Como visto na revisão dos critérios diagnósticos, o estudo de imagens através da RM é essencial para a avaliação dos pacientes com suspeita de EM ou de, também, outras doenças desmielinizantes do SNC. As lesões características de EM vistas em estudos de imagem são tipicamente ovoides e encontradas na substância branca, em áreas como periventricular, justacorticais, no corpo caloso, no tronco encefálico, no cerebelo e na medula espinhal cervical (Figura 4). As lesões periventriculares são organizadas de forma perpendicular ao corpo caloso, dando o aspecto, em cortes sagitais, do que chamamos de *Dawson fingers*. As lesões são hiperintensas nas sequências T2/FLAIR e, quando antigas, são hipointensas nas sequências T1 (chamados *black holes*), geralmente associadas a algum grau de atrofia cerebral. A captação de contraste gadolínico por lesões sugere ativação recente com inflamação local, sendo este fenômeno transitório, o qual pode persistir por até 8 semanas após o início da inflamação (média de 3 semanas)<sup>60</sup>. Quando falamos de lesões medulares, as características típicas de EM são: lesões curtas (extensão de menos de três segmentos vertebral), dorsolaterais nos cortes axiais, hiperintensas em T2/FLAIR, com pouco ou menos edema reacional e, geralmente, com bordos bem delimitados<sup>61</sup>.

Apresentação Clínica	Critérios adicionais para o diagnóstico
Em pacientes que apresentaram um episódio típico de desmielinização do SNC (CIS)	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de duas ou mais lesões, OU</li> <li>2. Dois ou mais surtos e evidências clínicas de uma lesão com claro histórico de surto prévio envolvendo outra localização no SNC</li> </ol>	Nenhum critério adicional. Disseminação em tempo e espaço já encontradas.
Dois ou mais surtos e evidências clínicas de uma lesão	Disseminação em espaço em um dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surto clínico adicional envolvendo outro sítio no SNC;</li> <li>• Uma ou mais lesões típicas de EM em T2 em duas ou mais localizações no SNC (periventricular, cortical, justacortical, infratentorial e medula espinhal).</li> </ul>
Um surto e evidências de duas ou mais lesões	Disseminação em tempo em um dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surto adicional</li> <li>• Presença simultânea de lesões típicas captantes e não-captantes de gadolínio em estudo de RM, ou presença lesão nova quando comparada a RM prévia</li> <li>• Presença de BOC na análise do LCR</li> </ul>
Um surto e evidência clínica de uma lesão	Disseminação em espaço em um dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surto clínico adicional envolvendo outro sítio no SNC;</li> <li>• Uma ou mais lesões típicas de EM em T2 em duas ou mais localizações no SNC (periventricular, cortical, justacortical, infratentorial e medula espinhal).</li> </ul> E Disseminação em tempo em um dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surto adicional</li> <li>• Presença simultânea de lesões típicas captantes e não-captantes de gadolínio em estudo de RM, ou presença lesão nova quando comparada a RM prévia</li> <li>• Presença de BOC na análise do LCR</li> </ul>
Em pacientes que apresentaram sintomas progressivos desde o início da doença	
Um ano de progressão da doença (retrospectivo ou prospectivo)	Disseminação em espaço em DOIS dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma ou mais lesões típicas em T2 (periventricular, cortical, justacortical ou infratentorial)</li> <li>• Duas ou mais lesões em medula espinhal na sequência T2</li> <li>• Presença de BOC na análise do LCR</li> </ul>

Tabela 1: Critérios McDonald de 2017 para diagnóstico de EM.

Fonte: Baseado em Thompson *et al.*, 2018<sup>60</sup>.

EM, esclerose múltipla; SNC, sistema nervoso central; CIS, síndrome clínica isolada; RM, ressonância magnética nuclear; BOC, bandas oligoclonais; LCR, líquido cefalorraquidiano.

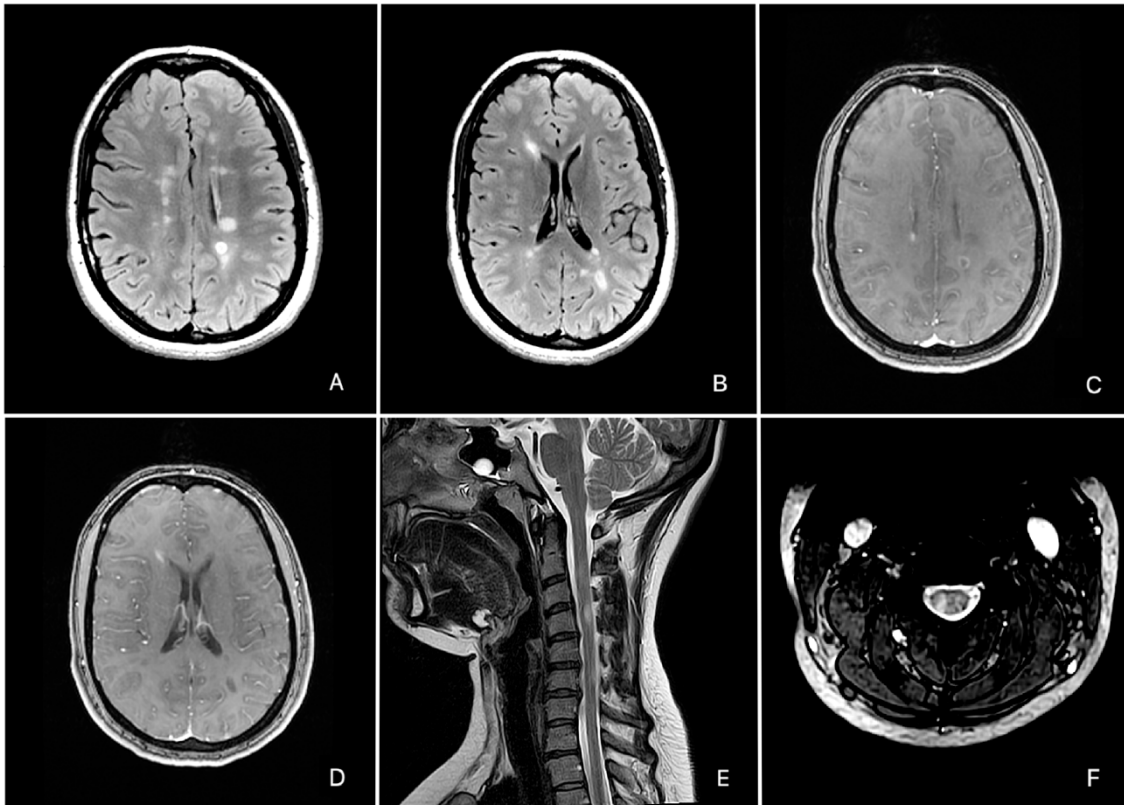


Figura 4: Imagens de RM demonstrando lesões desmielinizantes típicas de EM. **A e B.** Corte axial na sequência T2/FLAIR, demonstrando lesões hiperintensas em substância branca, principalmente periventriculares; **C.** Corte axial na sequência T1, na qual visualizamos lesão captante de contraste parietal esquerda, com realce anelar; **D.** Lesão que capta contraste periventricular frontal direita e lesão hipointensas sugestiva de *black hole* parietal esquerda no corte axial na sequência T1; **E e F.** Mielite parcial, curta e lateralizada, demonstrada através de hiperssinal em corte sagital e axial T2/FLAIR, na altura de C3.

Fonte: Os autores, 2021.

A pesquisa de BOC no LCR não é obrigatória em todos os pacientes, mas é importante dentro do diagnóstico diferencial, especialmente naqueles que as lesões na RM não fecham os critérios diagnósticos de disseminação em tempo, nos casos de CIS, nos suspeitos de EMPP e nos pacientes com sinais atípicos para EM<sup>44</sup>. Outros exames complementares, também não essenciais e não específicos para EM, podem auxiliar no diagnóstico como os potenciais evocados, tomografia de coerência óptica (para casos de NO), investigação de doenças reumatológicas e pesquisa de auto-anticorpos, como anticorpos contra aquaporina-4 (biomarcador específico para doenças do espectro da neuromielite óptica) e MOG-IgG (marcador neurite óptica, encefalite e mielite associada ao MOG-IgG - MOGAD). Estes devem ser solicitados quando há características atípicas para EM, como NO bilateral ou envolvendo o quiasma óptico, NO causando perda visual severa com pouca recuperação ou com defeitos altitudinais na campimetria, mielite completa, baixa ou longitudinalmente extensa (acometendo três ou mais corpos vertebrais), clínica de síndrome da área postrema (náusea, vômitos e soluços prolongados e súbitos), sintomas sistêmicos associados, como febre, lesões de pele e artralgia<sup>62,63</sup>.

## **AValiação Clínica e da Severidade da Doença**

Diversas escalas já foram propostas para avaliar o grau de acometimento clínico em pacientes com EM. A escala expandida de incapacidade (em inglês *expanded disability status scale*, EDSS) é a mais disseminada para uso clínico. Ela possui uma pontuação que varia de 0 (exame neurológico completamente normal) a 10 (morte devido a EM). Além disso, o EDSS é composto por 8 diferentes sub-escalas, chamadas de escores funcionais (domínios piramidais, cerebelares, de tronco encefálico, sensitivos, vesicais, visuais, mentais e outras). De forma geral, pacientes com pontuação menor ou igual a 5,5 conseguem deambular sem auxílio, mesmo que com dificuldades. Pontuações entre 6,0 e 6,5

representam pacientes com necessidade de auxílio uni ou bilateral de pessoas, muletas ou bengalas. E pontuações maiores ou iguais a 7,0, representam pacientes que estão restritos a cadeira de rodas ou acamados<sup>64</sup>. Em estudos prévios, o tempo médio de doença para atingir um EDSS de 6,0 é de cerca de 15 a 35 anos, sendo que as formas progressivas da EM costumam promover uma evolução mais rápida<sup>65,66</sup>.

Apesar de ser amplamente utilizado, o EDSS não avalia de forma adequadas outros sintomas importantes para o paciente, como a disfunção cognitiva, fadiga e alterações de humor. Baterias de testes neuropsicológicos podem ser usadas para a avaliação cognitiva, como o *brief repeatable battery of neuropsychological test* (BRB-N), o *brief international cognitive assessment for multiple sclerosis* (BICAMS) e o *minimal assessment of cognitive function in MS* (MACFIMS), as quais englobam testes para avaliação de velocidade de pensamento, atenção, memória e funções executivas<sup>67</sup>. Um destes testes, chamado *symbol digit modalities test* (SDMT), foi avaliado como ferramenta de *screening* cognitivo, podendo ser usado em avaliações rotineiras de consultório<sup>68</sup>.

A severidade da doença depende de fatores como velocidade de progressão da pontuação do EDSS, frequência de surtos e de sintomas progressivos, e evolução comparativa dos exames de RM de controle. O termo “EM benigna” caiu em desuso por ser de difícil identificação nos primeiros anos da doença<sup>69</sup>. Já a EM altamente ativa pode ser definida conforme os seguintes critérios<sup>70,71</sup>:

- pontuação no EDSS de 4 pontos nos primeiros 5 anos da doença;
- dois ou mais surtos com recuperação incompleta dos sintomas no primeiro ano da doença;
- duas ou mais RM cerebrais demonstrando novas lesões ou aumentos do tamanho das lesões prévias em sequência T2, ou surgimento de lesões captando contraste,

mesmo em pacientes com tratamento instalado; e

- ausência de resposta ao tratamento com uma ou mais drogas modificadora da doença (DMD) por pelo menos um ano.

Algumas características da doença podem ajudar a prever o risco de conversão de CIS para EM e o prognóstico dos pacientes já diagnosticados com a doença<sup>8</sup>. Os fatores de mau prognóstico estão listados na Tabela 2.

Quanto à mortalidade na EM, sabe-se que há uma redução da expectativa de vida nos pacientes em 7 a 14 anos, sendo que aqueles com idade avançada na abertura do quadro e com formas progressivas da doença possuem menor sobrevida. Em mais de 50% dos casos, fatores relacionados à própria EM são a causa da morte. Outras etiologias comuns incluem suicídio, doenças cardiovasculares, neoplasia e doenças respiratórias<sup>72</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da EM consiste em dois tipos: o tratamento agudo, voltado para os sintomas sugestivos de surto agudo ou subagudo da doença, e o tratamento profilático, no qual são utilizadas DMD com o objetivo de reduzir taxa anual de surtos, carga lesional e progressão da doença.

### Tratamento agudo

O tratamento dos surtos consiste em imunossupressão rápida, na tentativa de aumento da velocidade e do grau de melhora dos déficits ou sintomas. Segundo o último protocolo do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS)<sup>73</sup>, o tratamento de escolha é a pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona, na dose de 1g/dia por 3 a 5 dias. Além da pulsoterapia, pacientes que não apresentaram melhora ou para pacientes com contraindicações a corticoesteroides podem ser candidatos a infusão intravenosa de Imunoglobulina Humana G, na dose

de 2g/kg dividida em 2 a 5 dias, ou a realização de plasmaférese, de 4 ou 6 sessões em dias intercalados. Os efeitos colaterais da corticoterapia mais graves são a alteração do estado mental, sintomas envolvendo o trato gastrointestinal, depressão, episódios maníacos/hipomaníacos e aumento do risco de infecções.

## Drogas modificadoras da doença

Em 1993, foi publicado o primeiro estudo envolvendo uma DMD como tratamento profilático para EM, sendo este o interferon- $\beta$  subcutâneo (IFN-1 $\beta$ )<sup>73</sup>. A partir deste momento, mais de outras 10 medicações foram aprovadas e estão disponíveis para tratamento da doença, através de estudos que compararam a eficácia destas com a do IFN-1 $\beta$ . A Figura 5 ilustra a evolução das aprovações e disponibilidades destas ao longo das últimas décadas<sup>26</sup>. Sabe-se que estas drogas possuem efeito reduzindo a neuroinflamação e podem ter um efeito, mais modesto e indireto, na neurodegeneração. Atualmente, apenas o ocrelizumabe demonstrou redução da progressão em pacientes com EMPP<sup>74</sup>.

### Escolha do tratamento

A escolha da DMD inicial, seja para casos de EMRR recentes diagnosticados ou para CIS de alto risco de conversão para EM, depende de fatores como grau de atividade da doença, perfil de efeitos colaterais, opinião do paciente e regulações de plano de saúde privados ou do sistema público de saúde.

De acordo com os *guidelines* americano<sup>75</sup> e europeu<sup>76</sup>, há duas estratégias diferentes para início do tratamento. A primeira consiste na terapia de escalonamento, a qual consiste no início de uma DMD de primeira linha, como os interferons, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida. Estas drogas são consideradas seguras, porém com um perfil de eficácia moderado na redução da taxa anual de surtos. Quando há intolerância ou falha a estas medicações, pode-se optar pela troca de outra DMD mais eficaz. A segunda estratégia engloba a terapia de indução, na qual drogas



Fator	Associação com risco de conversão para EM	Associação com progressão e incapacidades
Tabagismo	Alto risco	Pior prognóstico
Baixo nível sérico de vitamina D	Alto risco	Desconhecido
Infecção pelo EBV	Alto risco	Desconhecido
Obesidade na infância e adolescência	Alto risco	Pior prognóstico
HLA-DRB1*1501	Alto risco	Desconhecido
Raças não caucasiana	Alto risco	Pior prognóstico
Sexo feminino	Alto risco	Bom prognóstico
Sexo masculino	Baixo risco	Pior prognóstico
Idade avançada	Baixo risco	Pior prognóstico
Idade precoce	Alto risco	Bom prognóstico
Início com NO ou quadros sensitivos	Baixo risco	Bom prognóstico
Início com quadro motor ou outros sintomas	Alto risco	Pior prognóstico
Início monofocal (apenas um sistema)	Baixo risco	Bom prognóstico
Início multifocal (mais de um sistema)	Alto risco	Pior prognóstico
Declínio cognitivo	Alto risco	Pior prognóstico
Alta taxa de surtos nos primeiros 2 a 5 anos da doença; Recuperação incompleta dos sintomas após um surto; Incapacidades acumuladas nos primeiros 2-5 anos da doença; Período curto até conversão para EMSP	NA	Pior prognóstico
Presença de BOC na análise do LCR	Alto risco	Pior prognóstico
Alto nível de neurofilamentos de cadeia leve	Alto risco	Pior prognóstico
Grande número ou volume de lesões hiperintensas em T2 na RM	Alto risco	Pior prognóstico
Lesões infratentoriais ou medulares	Alto risco	Pior prognóstico
Presença de lesões ativas, que captam o contraste	Alto risco	Desconhecido

Tabela 2: Fatores associados ao risco de conversão de casos de CIS para EM e associados a pior prognóstico da doença e progressão.

EM, esclerose múltipla; CIS, síndrome clínica isolada; EBV, Epstein-Barr vírus; NO, neurite óptica; NA, não se aplica; EMSP, esclerose múltipla secundariamente progressiva; BOC, bandas oligoclonais; LCR, líquido cefalorraquidiano; RM, ressonância magnética nuclear.

Fonte: Adaptada de Filippi *et al.*, 2018<sup>8</sup>.

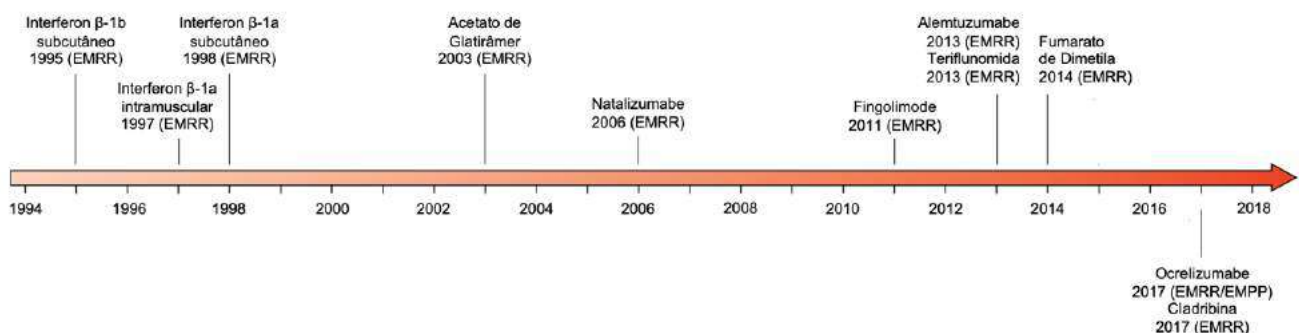


Figura 5: Evolução e aprovação dos tratamentos profiláticos com DMD para pacientes com EM. EMRR, Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente; EMPP, Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Fonte: Os autores, 2021.

mais efetivas, porém com um perfil de segurança menor, são escolhidas inicialmente, como natalizumabe, fingolimode, cladribina, ocrelizumabe ou alemtuzumabe. Esta estratégia trabalha com a ideia de que pacientes recém-diagnosticados com EMRR de alta atividade ou que possuem fatores de mau prognóstico poderiam se beneficiar com uma forte imunointervenção no início do tratamento, promovendo uma redução importante na atividade de células T, B e mieloides e, conseqüentemente, na inflamação central. Após o tratamento com estas medicações, DMD menos efetivas são usadas para continuidade do manejo.

Semelhante a estes, o *guideline* brasileiro<sup>71</sup>, publicado pelo BCTRIMS, enfatiza a importância do tratamento precoce e efetivo, baseado nos diferentes níveis de atividade inflamatória da doença. Isto porque, estudos demonstraram a relação direta com o grau de atividade da doença nos primeiros anos com o grau de incapacidades e progressão tardios<sup>77-79</sup>. Estes dados sugerem a existência de uma “janela de oportunidade” no início da doença, a qual, se bem manejada, pode refletir em um melhor prognóstico no futuro. A Figura 6 ilustra o fluxograma de opções medicamentosas conforme o *guideline* brasileiro, de acordo com o fenótipo da doença. Vale enfatizar que o trabalho considera CIS de alto risco em pacientes com RM demonstrando uma ou mais lesões típicas em T2/FLAIR, sendo que tanto a apresentação clínica quanto a aparência das lesões são sugestivas de desmielinização do SNC, e não atribuíveis a outras doenças. O conceito de EM altamente ativa já foi descrito anteriormente neste capítulo.

Entretanto, no Brasil, a escolha de tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é influenciada pelas regras do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>80</sup>. Os fármacos de primeira escolha ou de plataforma, segundo o PCDT de 2019, são os imunomoduladores: os interferons, o acetato de glatirâmer e a teriflunomida. Caso haja falha de algum destes citados, pode-se realizar a troca por outro de plataforma ou então pelo fumarato

de dimetila. No final de 2017, o fingolimode foi aprovado para uso em casos de falha terapêutica ou necessidade de interrupção dos fármacos de primeira linha. Caso este apresente também falha terapêutica, medicações de alta eficácia podem ser utilizadas, como o natalizumabe.

Apesar de ainda serem amplamente usados no nosso país, tratamentos com altas doses de vitamina D não são recomendados e estudos realizados não demonstraram relação da conduta com diminuição da progressão da doença<sup>81,82</sup>. A maioria dos protocolos recomenda manter os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D entre 40 a 60 ng/mL<sup>71,83</sup>.

## Troca medicamentosa

A Figura 7 representa o fluxograma sobre a avaliação da resposta à DMD e as possíveis condutas subsequentes, de acordo com o protocolo brasileiro<sup>71</sup>. Para os americanos e europeus<sup>75,76</sup>, a troca medicamentosa pode ser considerada, após 12 meses do início da medicação, quando há um ou mais surtos neste período, ou em casos de surgimento de duas ou mais lesões novas detectadas em estudo de RM, ou ainda aumento do grau de incapacidade no exame físico (através do EDSS).

É importante enfatizar que não há uma única conduta a ser seguida, visto que os *guidelines* disponíveis apenas sugerem modificações, porém o tratamento deve ser individualizado de acordo com o paciente e sua doença. Alguns autores sugerem realizar um intervalo entre uma medicação e outra, chamado de *washout*, com a finalidade de evitar excesso de imunossupressão e reduzir risco de infecção. Porém, esta conduta deve ser balanceada com o risco de exacerbação, rebote da doença causado por este intervalo, presente em usuários de natalizumabe e fingolimode. A decisão de fazer ou não o período de *washout* deve levar em consideração a DMD atual e a escolha futura, bem como o motivo da troca medicamentosa. Por exemplo, em usuários de Fumarato de Dimetila que necessitam da troca de medicação por linfopenia é

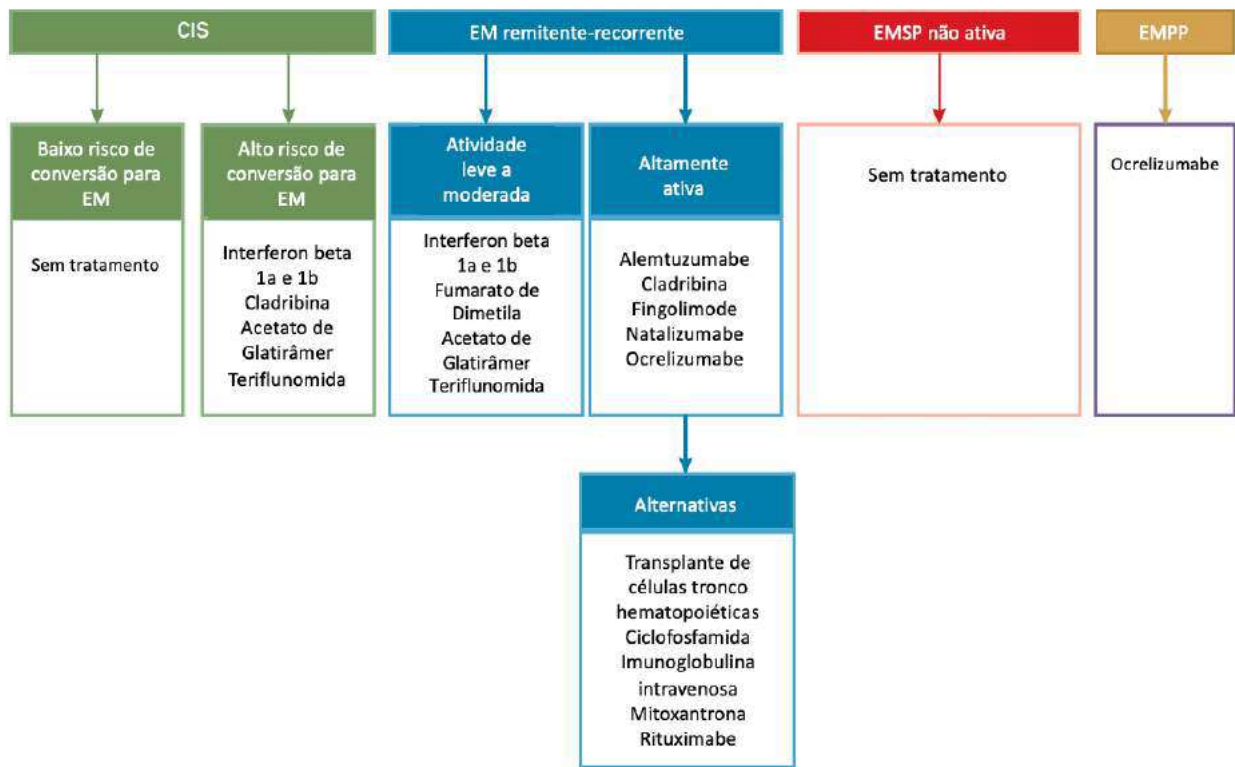


Figura 6: Fluxograma do Protocolo Brasileiro de Tratamento para EM: opções terapêuticas conforme o fenótipo da doença. CIS, Síndrome Clínica Isolada; EM, Esclerose Múltipla, EMSP, Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP, Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Fonte: Adaptado de Marques *et al.*,2018<sup>71</sup>.

recomendado o intervalo. Em pacientes que utilizam teriflunomida e desenvolveram toxicidade hepática, a eliminação da droga através de colestiramina ou carvão ativado é recomendado. Na troca de natalizumabe por outra DMD, não é preconizado um intervalo maior que quatro semanas pelo risco de rebote. Nas trocas de medicações injetáveis ou orais de primeira linha para medicações infusionais, não é recomendado intervalo de *washout*<sup>84</sup>.

## Monitoramento dos pacientes

Para controle da doença e monitoramento da eficácia do tratamento, avaliações clínicas e estudos de RM de crânio (e caso necessário, de coluna cervical e dorsal) são realizados, inicialmente, a cada três meses, e após a estabilização do tratamento, a cada 6 a 12 meses, considerando características individuais<sup>71,75,76</sup>.

Os exames complementares necessários para monitoramento de cada DMD estão expostos na Tabela 3: Principalmente para os usuários de Natalizumabe, devemos ficar atentos a quadros de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), possível efeito colateral desta DMD em pacientes que são portadores do vírus JC. O risco estimado de LEMP é de 4 para 1000 usuários, porém este aumenta em pacientes com índices maiores de anticorpos contra o vírus (maior ou igual a 0,9, com maior atenção para índices maiores de 1,5), bem como em usuários de natalizumabe de longa data (mais de 2 anos) e previamente imunossupressos por outras medicações<sup>75,85</sup>. É preconizado que seja realizado o controle do índice de anticorpos contra o vírus JC antes do início da medicação e a cada 6 meses durante seu uso<sup>86</sup>. Em casos de uso de natalizumabe por mais de 2 anos ou índices do anticorpo maiores que 0,9, recomenda-se a realização de imagem por RM a cada 3 a 6 meses<sup>75</sup>.

## Vacinação na EM

A vacinação em pacientes com EM atua como auxílio para evitar doenças oportunistas preveníveis. É aconselhado que seja exposto para os pacientes

os riscos destas infecções, bem como que procure por infecções latentes (como tuberculose, vírus JC e hepatite B), antes do início de uma DMD, principalmente de fingolimode, natalizumabe, cladribina, alemtuzumabe e ocrelizumabe. É recomendado que as vacinas de hepatite B e do vírus varicela-zoster sejam dadas 4 a 6 semanas antes do início de alguma DMD, quando paciente não previamente imunizado. Todos os pacientes devem receber a vacina anual da gripe, sendo evitadas, durante o uso de uma DMD, apenas as vacinas que contenham vivos-atenuados. Além disso, é importante realizar a vacinação na ausência de surto clínico e, se este estiver presente, aguardar até resolução do episódio para vacinar<sup>87</sup>.

## EM na gestação

A atividade da EM se reduz durante a gestação, principalmente no último trimestre e que, nos primeiros três meses de puerpério, há um maior risco de exacerbações e surtos rebotes<sup>88</sup>. Em casos de pacientes que desejam engravidar, devem-se pesar os riscos de efeitos adversos no feto que uma DMD pode causar e também os riscos de descontinuar o tratamento e ter um surto grave da doença. Apesar de não haver regra nestas situações, na grande maioria das pacientes, há a recomendação de interrupção da droga durante o planejamento ou após a descoberta da gestação, sendo que, idealmente, a gestação deve ser programada para um momento em que a doença está estável há pelo menos um ano. Esta conduta permite também uma maior segurança no período de *washout* da medicação antes da gestação, além do fato que de a DMD pode ser retornada assim que iniciar o período pós-parto<sup>89</sup>. Há situações, principalmente aquelas em que a doença é altamente ativa, em que há maior tendência em adiar a gestação ou em manter a DMD (dependendo de qual for), mesmo com os riscos potenciais para o feto. Estudos realizados com interferon- $\beta$ , acetato de glatirâmer e natalizumabe demonstraram certa segurança do uso destas durante a gestação, sendo que, destas três opções, a única categoria B para uso é o acetato de glatirâmer<sup>90,91</sup>. A Tabela 3 resume

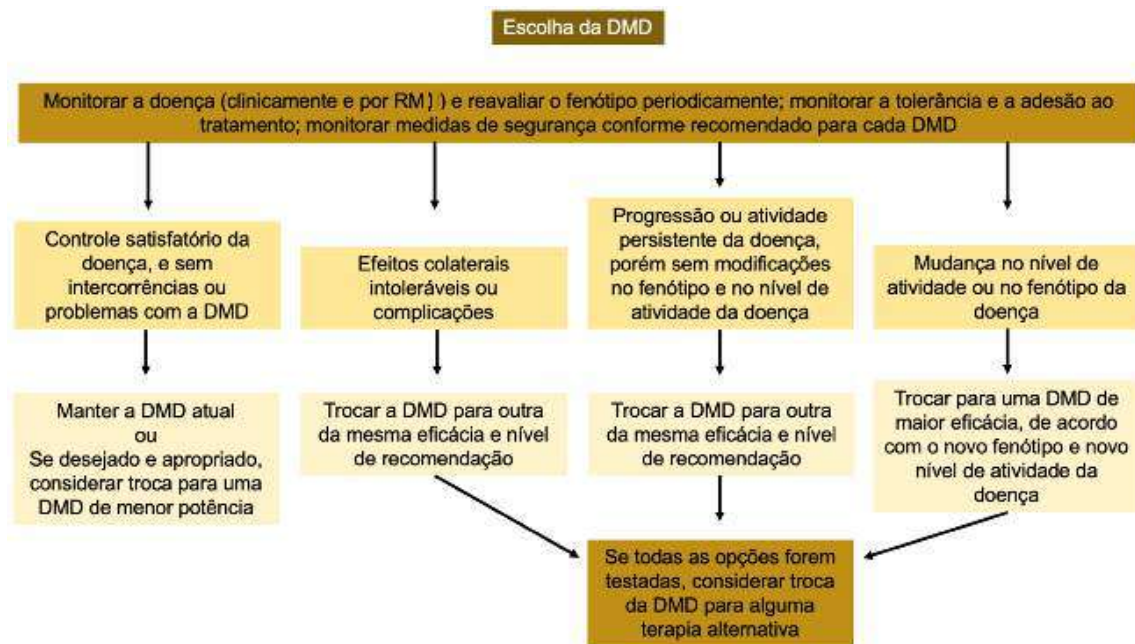


Figura 7: Princípios gerais para avaliação do tratamento e da necessidade de troca medicamentosa. DMD, Droga Modificadora da Doença; RM, ressonância magnética.

Fonte: Adaptado de Marques *et al.*, 2018<sup>71</sup>.

DMD	Nível de evidência de segurança	Período de <i>washout</i>
Interferon-β	C (risco não pode ser excluído)	Não é necessário
Acetato de glatirâmer	B (Sem evidências de riscos em humanos nos estudos controlados)	Não é necessário
Teriflunomida	X (Contraindicação absoluta)	Necessária realização de protocolo de eliminação da droga através do uso de colestiramina oral ou carvão ativado.
Fumarato de dimetila	C	Não é necessário
Fingolimode	C	2 meses
Natalizumabe	C	1 a 2 meses
Cladribina	D (Risco potencial para o feto)	6 meses
Alemtuzumabe	C	3 a 4 meses
Ocrelizumabe	Sem estudos	6 meses

Tabela 3: Nível de segurança das principais DMD para tratamento de pacientes com EM durante a gestação e os períodos recomendados de *washout*.

Fonte: Os autores, 2021.

o grau de recomendação e de segurança da DMD durante a gestação e, também, o período de *washout* recomendado.

Na maioria dos casos, pacientes com EM acabam optando por não amamentar, visto a necessidade de retorno imediato da medicação logo após o parto. Acetato de glatirâmer e interferon- $\beta$  são seguros para uso durante este período. As demais DMD devem ser evitadas por falta de evidências para uso<sup>92</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM apresenta-se de forma extremamente variada e o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças inflamatórias do SNC, tal como com outras doenças neurológicas que possam provocar sintomas focais como tumores, malformações e doenças infecciosas. O diagnóstico deve ser precoce e baseado em manifestações clínicas e achados de imagem por RM e a presença de BOC no LCR. O tratamento deve ser individualizado para cada paciente e ajustado de acordo com o monitoramento de segurança e resposta clínica, sempre com o objetivo principal de reduzir o risco de incapacidade permanente e disfunção cognitiva.

## REFERÊNCIAS

1. Orrel RW. Multiple sclerosis: The history of a disease. *J R Soc Med*. 2005;98(6):289.
2. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180-1188.
3. Kobelt G, Thompson A, Berg J, *et al*. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-1136.
4. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *Plos One*. 2019;14(1):e0208837.
5. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378:169-80.
6. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406-419.
7. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636.
8. Baecher-Allan C, Kashow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuro* 2018;97(4):742-768.
9. Absinta M, Nair G, Sati P, Cortese IC, Filippi M, Reich DS. Direct MRI detection of impending plaque development in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(5):e145.
10. Franklin RJM, Goldman SA. Glia disease and repair-remyelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(7):a020594.
11. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science* 2013;339:156-161.
12. Ponath G, Park C, Pitt D. The role of astrocytes in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:217.
13. Ludwin SK, Rao VTs, Moore CS, Antel JP. Astrocytes in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(9):1114-1124.
14. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, *et al*. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(11):2705-2712.
15. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):183-193.
16. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF. 2014.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015. p. 1–27.
18. da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-579.
19. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, *et al*. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43.
20. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):216-221.
21. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple Sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;151:24-30.
22. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-273.
23. Handel AE, Williamson AI, Disanto G, Dobson R, Giovannpni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an update meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(1):e16149.

24. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:269.
25. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1193-1200.
26. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, *et al*. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866.
27. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, *et al*. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011;76(6):540-548.
28. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, *et al*. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013;19(10):1323-1329.
29. Mielcarz DW, Kasper LH. The gut microbiome in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(4):344.
30. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36.
31. Patsopoulos NA, De Jager PL. Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(5):576-581.
32. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, *et al*. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. 2013;9(11):e1003926.
33. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, *et al*. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007;357(9):851-62.
34. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet*. 2017;33(12):960-970.
35. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700-709.
36. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346.
37. McDonald WI. Relapse, remission, and progression in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1486-1487.
38. 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(4):907-911.
39. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1100-1106.
40. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, *et al*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
41. Hou Y, Jia Y, Hou J. Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model. *Sci Rep*. 2018;8(1):10857.
42. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, *et al*. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018;24(2):214-221.
43. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, *et al*. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509.
44. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):157-69.
45. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
46. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):83-99.
47. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2013;80(16):1501-1508.
48. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs*. 2003;63(2):153-166.
49. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2012;3:74.
50. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis-How Much and How Important? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(7):22.
51. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, *et al*. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):519-526.
52. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, *et al*. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(23):2121-2128.
53. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, *et al*. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-317.
54. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev psychiatry*. 2017;29:463-472.
55. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Clin Neurophysiology*. 2017;47:139-171.
56. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Hypnotic use and fatigue in multiple sclerosis. *Sleep med*. 2015;16(1):131-137.
57. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-595.
58. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, *et al*. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015;16(8):1597-1602.

59. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:357-370.
60. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med*. 2014;15:5-14.
61. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
62. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, *et al*. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-1875.
63. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, *et al*. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*. 2004;62(2):226-233.
64. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS disease. *Mult Scler Rel Dis*. 2020;37:101452.
65. Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, *et al*. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018;9:217.
66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33, 1444-1452.
67. Tremlett H, Paty D, Debonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172.
68. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993;116(1):117.
69. Oreja-Guevara C, Blanco TA, Ruiz LB, Pérez MAH, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:581.
70. Kim S, Zemon V, Rath JF, Picone M, Gromisch ES, Glubo H, *et al*. Screening Instruments for the Early Detection of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2017;19(1):1-10.
71. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol*. 2004;56(2):303.
72. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update. *Mult Scl Rel Dis*. 2019;30:215-224.
73. Marques VD, dos Passos GR, Mendes MF, *et al*. Brazilian consensus for the treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554.
74. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:184-192.
75. TIMSS 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;43:655-666.
76. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, *et al*. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-220.
77. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, *et al*. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294.
78. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1<sup>a</sup> Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
79. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, *et al*. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41.
80. The 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;43(4):655-661.
81. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, *et al*. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1503-1511.
82. 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;367(12):1087-1097.
83. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, *et al*. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-1303.
84. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, *et al*. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-256.
85. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al*. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
86. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, *et al*. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545-556.
87. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
88. Giovannoni G, Comi G, Cook S, *et al*. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-426.



89. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after diseasemodifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-1839.
90. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1<sup>a</sup> as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-1828.
91. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234.
92. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220.
93. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, *et al.* Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90(17):777-788.
94. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, *et al.*ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
95. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914-1929.
96. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(2):280-287.
97. Vercellino M, Romagnolo A, Mattioda A, *et al.* Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(2):126-130.
98. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas–Esclerose Múltipla. Ministério da Saúde, 2019;455.
99. Stein MS, Liu Y, Gray OM, *et al.* A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(17):1611-1618.
100. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012;18(8):1144-1151.
101. Bhargava P, Cassard S, Steele SU, *et al.* The vitamin D to ameliorate multiple sclerosis (VIDAMS) trial: study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials* 2014;39(2):288-293.
102. Gross RH, John R, Corboy MD. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum*. 2019;25(3):715-735.
103. Treadaway K, Cutter G, Salter A, *et al.* Factors that influence adherence with diseasemodifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009;256:568–576.
104. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J investig Med*. 2017;65:883-891.
105. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, *et al.* Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-594.
106. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-291.
107. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, *et al.* Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(4):437-455.
108. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012;79(11):1130-1135.
109. Coyle PK. Multiple Sclerosis and Pregnancy Prescriptions. *Exp Op Drug Saf*. 2014;13(12):1565-1568.
110. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum* 2019;25(3):773-792.