

ERNANE PIRES MACIEL

***ESCLEROSE MÚLTIPLA: CORRELAÇÃO CLÍNICA, LÍQUIDO
CEFALORRAQUIANO E NEUROIMAGEM.***

CAMPINAS

2002

ERNANE PIRES MACIEL

***ESCLEROSE MÚLTIPLA: CORRELAÇÃO CLÍNICA, LÍQUIDO
CEFALORRAQUIANO E NEUROIMAGEM.***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências Médicas, área de Neurologia.*

Orientador: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

CAMPINAS

2002

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). *Benito Pereira Damasceno*

Membros:

1. *Prof. Dr. Helio Rodrigues Gomes*
2. *Prof. Dr. Sely Pereira Barbosa Jr.*
3. *Prof. Dr. Fernando Carles*
4. *Prof. Dr. Claudio Luis Romi*
5. *Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno*

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: *09/08/2003*

Para Cristina e Elisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

Ao Prof. Dr Cláudio Lúcio Rossi

À Dra Paula Virgínia Bottini

À Prof. Dra. Célia Regina Garlipp

Aos professores do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP responsáveis pela minha formação em neurologia.

Aos colegas do setor de Líquidos biológicos e imunologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP.

À enfermeira Leda Fernandes e a equipe de enfermagem do ambulatório de neurologia do HC – UNICAMP.

Aos pacientes que apesar das dificuldades de locomoção compareceram ao ambulatório para avaliação, permitindo a realização do estudo.

SUMÁRIO

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>viii</i>
ABSTRACT	<i>xi</i>
ANTECEDENTES DA LITERATURA.....	14
OBJETIVOS.....	38
HIPÓTESES.....	40
MATERIAL E MÉTODOS.....	42
RESULTADOS.....	49
DISCUSSÃO.....	53
CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	78

ÁREACONTRASTE	Área de lesão ativa – lesões com captação de contraste.
ÁREAFLAIR	Área de lesão em contato com o espaço liquórico periventricular e subaracnoide nas imagens em FLAIR.
ÁREAT1	Área de lesão em contato com o espaço liquórico periventricular e subaracnoide nas imagens em T1 (hipossinal).
BANDAS	Bandas oligoclonais (pesquisa por focalização isoelétrica).
BHE	Barreira hematoencefálica
DP	Densidade de prótons.
EDSS	Escala expandida de incapacidade de Kurtzke
EIFS	Escala de incapacidade funcional por sistemas
EM	Esclerose múltipla
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery.
IgG	Imunoglobulina G
LCR	Líquido cefalorraquiano
QALBUMINA	Quociente de albumina.
RM	ressonância nuclear magnética.
SF	Sistemas funcionais
SÍNTESE	Síntese diária intratecal de imunoglobulina G.
SNC	Sistema nervoso central.
T1	Longitudinal or spin-lattice relaxation time.
T2	Transverse or spin-spin relaxation time.
VOLUMECONTRASTE	Volume estimado de lesão captante de contraste.
VOLUMEFLAIR	Volume de lesão estimado em FLAIR.
VOLUMET1	Volume estimado de lesão com hipossinal em T1.



RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida cujas manifestações iniciais ocorrem na adolescência e no adulto jovem, secundárias à desmielinização multifocal por mecanismo autoimune e inflamatório. O curso clínico pode assumir a forma surto-remissão, progressão secundária, progressão primária. O diagnóstico é feito com base no quadro clínico evolutivo com o suporte dos exames de líquido, potencial evocado visual, ressonância magnética de crânio e medula, excluindo-se outras doenças de natureza inflamatória ou infecciosa. O exame de líquido na EM mostra pleocitose linfomonocitária, elevação do índice de IgG (imunoglobulina G) e presença de bandas oligoclonais. O quociente de albumina é alterado infrequentemente na doença. A ressonância magnética mostra lesões de hipersinal em seqüências T2, DP e FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging) e hipossinal em T1 na substância branca cerebral, nervo óptico, tronco cerebral e medula espinal. A captação de contraste indica lesão recente.

O propósito do presente trabalho foi o de avaliar as correlações entre número de células no líquido, índice de IgG, síntese diária intratecal de IgG (imunoglobulina G), a presença de bandas oligoclonais com: o volume de lesão em FLAIR, T1 e T1 com contraste, e com a área de lesão em contato com espaço liquórico em FLAIR, T1 e T1 com contraste e o grau de incapacidade medido pela EDSS (escala de incapacidade expandida de Kurtzke), a forma clínica, duração da doença, cor da pele e idade dos pacientes.

Setenta e um pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida, pelos critérios de Poser, foram submetidos a exame de líquido com contagem de células, dosagem de IgG e albumina por nefelometria e cálculo do índice de IgG, síntese diária intratecal de IgG e quociente de albumina. Os dados clínicos: idade, raça, duração da doença, forma clínica e EDSS foram definidos após anamnese e exame neurológico. O volume de lesões em FLAIR, T1 e T1 com contraste foi estimado por estereologia. A área de lesão em contato com espaço liquórico foi obtida manualmente medindo-se a extensão da área lesionada em contato com a parede ventricular, superfície externa do tronco cerebral e córtex cerebral e multiplicando-se pela espessura dos cortes. Dos 71 pacientes, 62 tiveram RM de crânio com imagens em FLAIR, 56 pacientes tiveram analisadas as imagens em T1 sem contraste e 26 pacientes com imagens em T1 com contraste.

Os resultados mostraram média de idade maior nas formas progressivas, maior índice de IgG na forma surto remissão, maior frequência de bandas oligoclonais exclusivas no líquido nos casos com maior síntese diária intratecal de IgG. Quanto maior o EDSS mais elevado o quociente de albumina e a síntese diária de IgG. A área de lesão que toca o espaço liquórico foi diretamente proporcional ao quociente de albumina, sugerindo que as áreas desnudas de lesão em torno do sistema LCR é que determinam uma maior entrada de albumina, mas não de IgG, ao sistema LCR.



ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system (CNS) of unknown aetiology, which first manifestations occur in adolescence or in young adulthood, after multifocal demyelination caused by an autoimmune and inflammatory process. The clinical evolutive sequence can take the relapsing-remitting, secondarily progressive and primary progression forms. Diagnosis is based on the evolutive clinical manifestations, supported by cerebrospinal fluid (CSF), visual evoked responses, brain and spinal cord magnetic resonance images, with exclusion of other inflammatory or infectious diseases. The CSF analysis in MS shows lymphocyte and monocytes pleocytosis, increase in intrathecal immunoglobulin G (IgG) synthesis and the presence of oligoclonal bands. The albumin quotient is seldom changed in the disease. Magnetic resonance imaging (MR) shows hyperintensities in T2 weight, proton density (PD) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images and hypointensity in T1 weight images, in the cerebral white matter, optic nerves, brainstem and spinal cord . The acute lesions show enhancement with contrast.

The purpose of this thesis was to evaluate the correlations between the number of cells in the liquor, the IgG index, the daily intrathecal IgG synthesis, the presence of oligo-clonal bands with: the lesion volume in FLAIR, T1 and T1 with contrast and with the lesion area in contact with the CSF space in FLAIR, T1 and T1 with contrast and the degree of disability measured by EDSS (Kurtzke's expanded disability scale), clinical forms, duration of the disease, race and age of patients.

Seventy-one patients with clinically defined multiple sclerosis, according to Poser's criteria, had CSF analysis done with cell counting, IgG and albumin dosage by means of nephelometry and calculation of the IgG index, the daily IgG intrathecal synthesis and the albumin quotient. The clinical data: age, race, duration of the disease, clinical form and EDSS were defined after anamnesis and neurological examination. The volume of lesions in FLAIR, T1 and T1 with contrast was measured by means of stereology. The lesion area in contact with the CSF space was calculated measuring manually the extension of the injured area on the ventricular wall, on the external surface of the brainstem and on the cerebral cortex and multiplying this figure by the thickness of the slices. Of the 71 patients, 62 of them were examined by brain MR with images in FLAIR, 56 patients had images in T1 without contrast analysed and 26 patients, T1 with contrast.

The results showed a higher age average in the progressive forms, a greater IgG index in the relapsing-remitting form, a higher frequency of the exclusive oligoclonal bands in the CSF, in the cases with a greater daily intratechal synthesis of IgG. The greater the EDSS, the higher was the albumin quotient and the daily synthesis of IgG. The lesion area that contacts the CSF space was directly proportional to the albumin quotient, what suggests that the lesion areas around the CSF system determine a greater input of albumin, but not IgG, in the CSF system.



***ANTECEDENTES
DA LITERATURA***

Esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida cujas manifestações iniciais ocorrem na adolescência e no adulto jovem, secundárias à desmielinização multifocal, por mecanismo auto-imune. A doença tem maior prevalência nos países do hemisfério norte (80 a 100 casos por 100.000 habitantes) e menor nas regiões equatoriais (ADAMS, 1993). Na cidade de São Paulo, a prevalência estimada da EM nos anos 1990 e 1997, foi de 4,27 e 15 casos respectivamente por 100.000 habitantes, (CALLEGARO, 1990; GOLDBAUM, 1998; CALLEGARO, 2001). A EM acomete, preferencialmente, mulheres dos 20 aos 40 anos, evoluindo em surtos em 50 a 70% dos casos, com acometimento multifocal de vários sistemas funcionais do SNC. O quadro clínico depende da topografia das lesões, sendo mais frequentes as síndromes medulares, de tronco cerebral, neurite óptica, hemiparesias, paraparesias e monoparesias por acometimento do SNC em vários níveis, síndromes sensitivas, cerebelares, esfinterianas e mentais (CONFAVREUX, 1980; POSER, 1992; WEINSHENKER, 1989; THOMPSON, 2000). Os sinais e sintomas da EM podem ser divididos em iniciais, evolutivos e incomuns (LYNCH & ROSE, 1996) (Tabela 1).

A EM possui seis formas clínico-evolutivas. A diferenciação entre as várias formas clínicas é importante para uma estimativa do prognóstico, realização de estudos e programação do tratamento (LUBLIN; 1996) (Tabela 2). O maior consenso existe para as formas: surto-remissão, progressão secundária e progressão primária.

Tabela 1 - Sinais e sintomas da esclerose múltipla.*

Iniciais	Evolutivos	Incomuns
Fraqueza, monoparesia, paraparesia.	Motores: monoparesia, paraparesia, hemiparesia e tetraparesia.	Convulsões
Neurite óptica	Sensitivos	Rebaixamento do nível da consciência
Parestesias	Polaciúria, urgência, incontinência, retenção urinária, e esvaziamento incompleto.	Neuralgia do trigêmio
Diplopia	Atrofia óptica, turvação visual, escotomas.	Mimetismo de tumor cerebral
Vertigem	Diplopia	Surdez
Instabilidade de marcha	Sinal de Lhermitte	Narcolepsia
Dificuldades de equilíbrio estático	Incoordenação e perda do balanço	Movimentos anormais
Polaciúria, urgência e incontinência urinárias.	Disfunção cognitiva	
	Disfunção sexual	
	Depressão	
	Fadiga	
	Espasticidade	
	Vertigem e osciloscopia	

*LYNCH & ROSE, 1996.

Tabela 2 - Curso clínico-Evolutivo da Esclerose Múltipla*.

Formas clínicas	Características	Frequência**
Surto-remissão	Surtos com ou sem recuperação entre eles.	30-40%
Progressão primária	Progressão linear desde o início ou com períodos de platô.	10-20%
Progressão secundária	Início como surto-remissão e progressão linear subsequente (progressão é definida como piora progressiva da incapacidade).	20-30%
Progressão-surto	Forma progressiva com surtos de piora sobrepostos à progressão.	10-20%
Benigna	Incapacidade mínima ao longo da evolução.	10-20%
Maligna	Forma com rápida evolução para incapacidade ou óbito.	-

*LYNCH & ROSE, 1996. ** LUBLIN, 1996.

O diagnóstico da EM é baseado no quadro clínico evolutivo com o suporte dos exames complementares. A classificação de Poser estima a certeza do diagnóstico baseando-se no número de surtos, exame neurológico, potencial evocado e na presença de bandas oligoclonais ou aumento de IgG no LCR. Nove formas são definidas com uma certeza diagnóstica decrescente. A detecção de bandas oligoclonais nos casos de *EM provável clinicamente* muda o diagnóstico para *EM definida com suporte laboratorial*, de acordo com a classificação de Poser (POSER,1983) (Tabela 3).

Tabela 3 – Critérios de Poser para o diagnóstico de Esclerose Múltipla*.

*Categoria	Ataques	Evidência clínica		Evidência paraclínica	LCR **
A) Clinicamente definida(EMCD).					
A1	2	2			
A2	2	1	e	1	
B)					
Definida com suporte laboratorial (EMDSL).					
B1	2	1	ou	1	+
B2	1	2			+
B3	1	1	e	1	+
C)					
Provável Clinicamente (EMPC).					
C1	2	1			
C2	1	2			
C3	1	1	e	1	
D)					
Provável com suporte laboratorial (EMPSL).					
D1	2				+

* POSER, 1983 ** bandas oligoclonais ou índice de IgG

O painel internacional sobre diagnóstico da esclerose múltipla publicado em 2001, elaborou novos critérios diagnósticos de efeito prático: definiu 5 formas de apresentação clínica e os dados adicionais necessários à confirmação do diagnóstico da EM em cada uma das apresentações (Tabela 4).

Tabela 4 – Critérios diagnósticos da esclerose múltipla (painel internacional)*.

Surtos	Lesões objetivas	Requisitos adicionais para o diagnóstico
2 ou mais	2 ou mais	Nenhum, desde que não tenha nenhuma explicação melhor para o quadro clínico
2 ou mais	1	Disseminação espacial demonstrada pela RM; ou 2 ou mais lesões cerebrais (ou 1 no cérebro e 1 na medula) junto com LCR positivo; ou então aguardar outro surto clínico indicando um local diferente de lesão.
1	2 ou mais	Disseminação temporal pela RM ou aguardar outro surto clínico.
1	1 (apresentação monossintomática)	(1) Disseminação espacial pela RM, ou 2 ou mais lesões ‘a RM e LCR positivo junto a (2) disseminação temporal pela RM ou ainda aguardar outro surto clínico.
Progressão insidiosa sugestiva de EM (forma progressiva primária).		LCR positivo, junto a: (1) Disseminação espacial pela RM demonstrada por 9 ou mais lesões cerebrais em T2, ou 2 ou mais lesões medulares, ou 4-8 lesões cerebrais e uma medular; ou por anormalidade típica do PEV associada a 4-8 lesões cerebrais, ou < 4 lesões cerebrais e 1 medular. (2) Disseminação temporal demonstrada pela RM ou por progressão contínua por 1 ano

- McDONALD, 2001.

A disseminação no tempo e no espaço deve ser confirmada pela evolução clínica e/ou visualização de novas lesões na ressonância magnética de crânio e medula. Nos casos com 2 surtos e evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões, o painel afirma não ser necessário nenhum teste adicional para confirmação do diagnóstico. Porém, se os exames

são realizados e são negativos, deve-se ter cautela antes de fazer o diagnóstico de EM, e um diagnóstico alternativo deve ser considerado. Não deve haver nenhuma explicação melhor para o quadro clínico. O potencial evocado visual e o líquido têm importância variável nas diferentes apresentações clínicas. Após investigação diagnóstica, define-se se o caso preenche completamente, parcialmente ou se não preenche os critérios diagnósticos, classificando-o como esclerose múltipla, esclerose múltipla provável e não esclerose múltipla. Os autores afirmaram ser desnecessário utilizar as subcategorias da doença como aquelas da classificação de Poser na conclusão diagnóstica final (McDONALD, 2001). A aderência à classificação sugerida necessita ainda ser avaliada.

A estimativa de incapacidade na EM tem grande importância na compreensão das diferenças evolutivas entre as formas clínicas da doença e na condução de estudos com medicamentos, com o objetivo de retardar ou impedir a progressão da doença. Com este objetivo, várias escalas foram elaboradas (Tabela 5). Cada escala apresenta vantagens e deficiências, e nenhuma destas preenche todos os critérios para uma escala ideal.

Tabela 5 - Medidas de prognóstico clínico na EM*.

Escalas de incapacidade
Escala de incapacidade funcional ampliada (EDSS)
Sistemas funcionais
Escala do estado de incapacidade
Degraus de doença
Escala do estado ambiental
Medidas de independência funcional
Escalas baseadas na quantificação do exame neurológico
<i>Scripps neurologic Rating scales</i>
Testes quantitativos de desempenho neurológico
Avaliação quantitativa da função neurológica
Teste biomecânico de força isométrica.
Combinação de escalas
Escala ambulatorial
Score básico de Cambridge
Escalas de cognição
Baterias de testes neuropsicométricos padrão
Testes de triagem
Escala de auto-avaliação
Escalas de qualidade de vida
Índice de qualidade de vida
Instrumento de qualidade de vida em esclerose múltipla

* WINGERCHUK, 1997.

A escala de incapacidade funcional de Kurtzke (DSS) (KURTZKE, 1955) e a escala de incapacidade funcional ampliada (EDSS) (KURTZKE, 1983) são os métodos de avaliação clínica mais amplamente utilizados na EM. A escala original tinha 11 graus (de 0 a 10) e cada grau foi dividido em 2, permitindo a formação da escala EDSS, com 20 graus e maior sensibilidade (KURTZKE, 1961) (Tabela 6). Uma escala complementar de 8 sistemas funcionais (SF) foi também adicionada (escala de incapacidade funcional por sistemas – EIFS). Os SF: são piramidal, cerebelo, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual, mental e outros (Anexo 18). Através da combinação dos SF e da capacidade de deambulação, define-se o escore na escala de 20 pontos. Os pontos inferiores a 3.5 são dependentes dos sistemas funcionais, e os pontos superiores são determinados pela deambulação.

Tabela 6 – Escala de incapacidade funcional ampliada (EDSS).

Escore	Características	Alterações na EIFS	Grau na EIFS
0	Exame normal	Todos os sistemas	0
1.0	Sem incapacidade	1 sistema	1
1.5	Sem incapacidade	2 sistemas	1
2.0	Incapacidade mínima	1 sistema	2
		E outros	0 ou 1
2.5	Incapacidade mínima	2 sistemas	2
		E outros	0 ou 1
3.0	Incapacidade moderada	1 sistema	3
		e outros	0 ou 1
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada.	1 sistema	3
		1 ou 2	2
		2 sistemas	3
		5 sistemas	2
		outros	0 ou 1
4.0	Deambulação plena, até 500 metros.	1 sistema	4
		outros	0 ou 1
4.5	Deambulação plena, até 300 metros com alguma limitação; assistência mínima.	1 sistema	4
		e outros	0 ou 1
5.0	Deambulação plena até 200 metros com alguma limitação, assistência moderada.	1 sistema	5
		outros	0 ou 1
5.5	Deambulação plena, até 100 metros com limitações importantes.	1 sistema	5
		outros	0 ou 1
6.0	Assistência constante, intermitente ou com auxílio de bengala, muleta ou suporte.	Mais de 2 sistemas	3
6.5	Não deambula, restrito à cadeira de rodas, transferência da cadeira para a cama e outros sem auxílio	Mais de 1 sistema Ou 3 sistemas	4 3
7.0	Não deambula; restrito à cadeira de rodas, e necessita de auxílio para transferência da cadeira de rodas.	Mais de 1 sistema	4
7.5	Restrito ao leito; às vezes consegue transferir-se sem auxílio para a cadeira de rodas.	Mais de 1 sistema	4
8.0	Restrito ao leito	Múltiplos sistemas	4
8.5	Restrito ao leito, necessita de ajuda; consegue comunicar-se e se alimentar.	Todos os níveis	4
9.0	Restrito ao leito; necessita de ajuda; não consegue comunicar-se e se alimentar.	Todos os níveis	4
10	Morte devido à esclerose múltipla		

- KURTZKE, 1983.

•

Tabela 7 - Informações obtidas nos diferentes intervalos da escala EDSS*

Escore	
0 a 3.5	Avalia o grau de disfunção dos sistemas funcionais
4.0 a 5.5	Avalia distúrbios da marcha
6.0 a 8.0	Dependência de algum tipo de auxílio durante a marcha.
7.5	Perda da capacidade de deambulação
8.0 a 9.0	Disfunção das extremidades superiores
9.0 a 9.5	Disfunções bulbares
10.0	Morte devido a EM

*SHARRACK & HUGHES, 1995; WINGERCHUCK, 1997.

Apesar da praticidade do EDSS, e de seu uso nos ensaios clínicos e estudo da história natural da doença (WEINSHENKER, 1994), a escala apresenta imperfeições. A escala codifica limitações neurológicas, nos graus abaixo de 3.5, e a incapacidade propriamente dita nos graus superiores; desta forma, o título escala de incapacidade é inadequado. Nos graus 4 a 5.5, a capacidade de deambular distâncias de 500, 300, 200 ou 100 metros, geram dúvidas, tanto a pacientes quanto a médicos, pois estes não têm idéia objetiva do que sejam estas distâncias (WILLOUGHBY & PATY, 1988). Os termos leve, moderado e severo podem ter diferentes interpretações, na ausência de critérios objetivos. A escala é pouco sensível para funções cognitivas, acometimento de membros superiores e à incapacidade secundária a sintomas como fadiga, vertigem, dor ou disestesia. O SF “outros” só possui dois graus, e raramente estes sintomas são incluídos na análise.

O grau de concordância entre examinadores no escore final é variável, necessitando de uma variação de 2 graus para se considerar uma mudança significativa (AMATO, 1988). A concordância perfeita entre examinadores é considerada, para graus de EDSS entre 1.0 a 3.5, se a concordância for definida como diferença ≤ 1.5 , e a perfeita concordância intra-examinador for definida como uma diferença ≤ 1.0 pontos no EDSS (GOODKIN, 1991; GOODKIN, 1992). Outro estudo demonstrou variação de 1.0 a 4.0 graus entre examinadores e estimou que 95% das observações apresentavam variação de 1.5 unidades do valor correto do EDSS (FRANCIS, 1991). Os estudos com medicamentos consideram a variação de 1 grau no EDSS como resposta significativa ao tratamento, o que

pode não ser verdadeiro, em função das variações interaplicadores, pois geralmente são conduzidos por mais de 1 neurologista.

O grau do EDSS tem distribuição bi-modal na maior parte dos estudos, com maior percentual nos intervalos 1.0 a 3.5 (45.9%) e 6.0 a 6.5 (21.2%) e menor percentual no intervalo 4.0 a 5.5 (4.7 %), onde a avaliação é mais subjetiva (GOODKIN, 1989; WILLOUGHBY & PATY, 1988; HOHOL, 1995). Um resumo das informações da escala nos vários graus pode ser visto na tabela 7.

Tabela 7 - Informações obtidas nos diferentes intervalos da escala EDSS*

Escore	
0 a 3.5	Avalia a grau de disfunção dos sistemas funcionais
4.0 a 5.5	Avalia distúrbios da marcha
6.0 a 8.0	Dependência de algum tipo de auxílio durante a marcha.
7.5	Perda da capacidade de deambulação
8.0 a 9.0	Disfunção das extremidades superiores
9.0 a 9.5	Disfunções bulbares
10.0	Morte devido a EM

*SHARRACK & HUGHES, 1995; WINGERCHUCK, 1997.

Na EM a tomografia computadorizada de crânio é alterada em 36 a 44% dos casos, com áreas hipodensas na substância branca, alargamento ventricular e atrofia cerebral (GREENBERG,1995). As lesões ativas apresentam realce na fase contrastada.

A RM de crânio é alterada em 87 a 95% dos casos e mostra lesões hipointensas em T1 e hiperintensas em cortes com TR longo (T2, DP,FLAIR) e realce pelo contraste nas lesões ativas (GREENBERG, 1995). As áreas acometidas mais freqüentemente são os centros semi-ovais, substancia branca periventricular, corpo caloso, tronco cerebral, radiações ópticas, pedúnculos cerebelares, cerebelo, nervos ópticos e medula espinal (MILLER, 1997). As lesões no corpo caloso ocorrem nas regiões laterais e mediais, com expansões para substância branca adjacente, em forma de chama de vela. A atrofia pode ser explicada por lesão direta das fibras calosas ou por lesão das fibras de associação com atrofia secundária do corpo caloso.

Lesões de substância cinzenta apresentam baixa frequência, em torno de 5% (MILLER, 1997). A forma surto remissão apresenta lesões maiores e maior taxa de novas lesões por paciente/ano do que a forma progressiva primária (MILLER, 1997; MIKI, 1999).

A correlação entre a ressonância magnética de crânio e a incapacidade sugere uma correlação positiva entre volume de lesão em T1 e atrofia cerebral com o EDSS (BARKOFF, 1999; DASTIDAR, 1999; GE, 2000; FISHER, 2000; WIENER, 2000; PAOLILLO, 2000; LOSSEFF, 2001; VAN WALDERVEEN, 2001; WILSON, 2001).

Os critérios diagnósticos da EM pela RM de crânio foram definidos em painel internacional (MCDONALD, 2001) recomendando-se os critérios de BARKHOF (1996) e TINTORÉ (2000) (tabela 7).

Tabela 7 - Critérios diagnósticos da EM pela RM de crânio.

3 de 4 dos seguintes:

-
1. Uma lesão captante de gadolínio ou 9 lesões hiperintensas em T2
 2. Pelo menos uma lesão infratentorial
 3. Pelo menos uma lesão justacortical
 4. Pelo menos 3 lesões periventriculares

BARKHOF, 1997; TINTORÉ, 2000.

Nota: 1 lesão medular substitui 1 lesão cerebral.

A quantificação de áreas e volumes de lesões cerebrais através da ressonância magnética tem importância nas correlações entre incapacidade e neuroimagem, e na condução de estudos cuja finalidade é avaliar o efeito de medicações sobre a atividade da doença. A quantificação pode ser feita por método automatizado ou por delimitação manual das lesões. Um método estabelecido para quantificação é a estereologia, que estima a área de lesão baseada na quantidade de pontos de uma grade que caem dentro dos limites da lesão (GUNDERSSSEN AND JENSEN, 1987; MCDONALD, 1991; ESCALONA, 1991; SHEDLACK, 1994; LIGHT, 1995; BARBOSA Jr, 1997).

O Potencial Evocado (PE) tem alta sensibilidade na identificação de lesões recentes ou antigas e eventualmente lesões subclínicas, sendo freqüente o aumento das latências, alteração da morfologia das ondas ou abolição das respostas (FILIPPINI et al, 1994). Casos de EM provável podem se converter em forma definida caso o PE sugira uma

lesão adicional. O PE visual foi mantido na investigação da doença, de acordo com recomendações do painel de 2000 (McDONALD, 2001).

A anatomia patológica das lesões da EM foi revista em um estudo cooperativo internacional, onde foram analisadas 51 biópsias e 32 autópsias. Foram determinados 4 padrões anátomo-patológicos de lesão: o primeiro mostrou perda de mielina perivenular, macrófagos e linfócitos T e preservação do oligodendrócito com remielinização. O segundo padrão, além das alterações anteriores mostrou deposição de IgG e complemento nas lesões. O terceiro padrão mostrou desmielinização não perivenular, infiltração de macrófagos e linfócitos com agressão preferencial a MAG (*myelin-associated glycoprotein*), sugerindo uma doença do oligodendrócito. O quarto padrão foi semelhante ao terceiro porém com destruição homogênea de todas as proteínas da mielina. O padrão 2 foi mais freqüente na forma surto-remissão e o padrão 4 foi mais freqüente na forma progressiva primária. Estes estudos pretendem dar suporte para a elaboração de um modelo fisiopatológico das diferentes formas clínicas da EM, dando subsídio para o tratamento (LUCCHINETTE, 1997; LUCCHINETTE, 2000).

O LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O exame do LCR na EM é capaz de definir a natureza inflamatória e imunológica das lesões do SNC, por meio do estudo quantitativo e qualitativo da resposta imunológica intratecal. O LCR contribui também para o diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas (neurosífilis, infecção por HTLV I/II, Lyme). Os testes para o diagnóstico líquido da EM foram divididos em essenciais, complementares e opcionais (ANDERSSON, 1994) (Tabela 8).

Tabela 8 - Testes para o diagnóstico Líquórico da Esclerose Múltipla

Testes	Freqüência de alteração
1-Teste essencial	
Bandas oligoclonais no LCR por focalização isoeétrica	95%
2-Testes complementares	
Índice de IgG elevado	70-80%
Celularidade >4/mm ³	50%
Quociente de albumina (Qalb) >7.10 ⁻³ indicando função anormal da barreira hemato-liquórica	12%
3-Testes opcionais	
Anticorpos poliespecíficos anti-rubéola, sarampo e varicela-zoster.	95%

*ANDERSSON, 1994.

O exame citológico é considerado um teste complementar no diagnóstico de EM, e 50% dos casos tem celularidade normal (< 4 cels / mm^3), 49% entre 4-35 células/ mm^3 , e 1% acima de 35 células. Deste modo, celularidade maior que 35 cels/ mm^3 torna o diagnóstico de EM pouco provável (ANDERSSON, 1994). O limite superior da celularidade é considerado por alguns autores como 50 células/ mm^3 (WHITAKER, 1996). O grau de pleocitose pode ser alterado por medicamentos como metilprednisolona (FRENQUIN, 1992; DURELLI, 1991), ciclofosfamida (UITDEHAAG, 1989; SALMAGGI, 1994), e interferon beta 1-A (RUDICK, 1999).

As proteínas totais estão elevadas no LCR em 40% dos casos de EM, geralmente abaixo de 70mg/dl (WHITAKER, 1996).

A barreira hematoencefálica (BHE) pode ser avaliada pela quantificação do conteúdo de proteínas totais do LCR, da concentração absoluta de albumina do LCR ou de forma mais precisa pelo quociente de albumina. A albumina é a principal proteína do LCR, sintetizada nos hepatócitos e transferida através da barreira, não sendo metabolizada no SNC. Estudos dinâmicos mostraram que o soro é a única fonte de albumina para o LCR, sendo seguro o uso do quociente LCR/soro de albumina para avaliar a função e a integridade da BHE. Na EM, a BHE é afetada em 12 a 20% dos pacientes, quando avaliada pelo quociente de albumina (ANDERSSON, 1994; LIEBSCH, 1996). A disfunção da barreira é mais freqüente na forma progressiva primária (McLEAN, 1993). A proteína total possui concentrações variáveis de imunoglobulinas em diferentes estados patológicos, não refletindo somente a concentração de albumina do LCR (THOMPSON, 1988).

O quociente de albumina é dependente da idade do paciente, com os seguintes valores de referência para os primeiros 10 ml de LCR lombar: 5×10^{-3} abaixo de 15 anos; $6,5 \times 10^{-3}$ entre 16 e 40 anos; 8×10^{-3} entre 40 e 60 anos; e $8,9 \times 10^{-3}$ acima 60 anos (ANDERSSON, 1994). O quociente de albumina não se altera com o uso de corticosteróides ou imunossupressores (HOMMES, 1985; ANDERSON, 1990; FREQUIN, 1992; WARREN, 1996).

A concentração absoluta de uma proteína do LCR derivada do plasma depende da concentração plasmática da proteína, da integridade da barreira hematoencefálica, velocidade do fluxo liquorico, peso molecular e raio hidrodinâmico da proteína, idade do paciente, e do volume de LCR retirado (ANDERSSON, 1994).

A quantificação da resposta imune humoral no SNC pode ser feita pela concentração absoluta de imunoglobulinas no LCR (fração gama da eletroforese), concentração absoluta de IgG no LCR, e de forma mais precisa pelo índice de IgG ($\text{IgG líquor/IgG soro} \div \text{Albumina líquor/Albumina soro}$) (THOMPSON, 1988; ANDERSSON, 1994). A passagem de IgG e albumina para o espaço intratecal em situações de disfunção da barreira não é linear, pois a IgG passa com maior facilidade a barreira. Deste modo, deve-se utilizar gráficos que expressam relações não lineares entre o quociente de albumina e o quociente de IgG, sendo os mais apropriados, os gráficos exponenciais e hiperbólicos. Os resultados podem ser representados no gráfico logarítmico em 4 áreas distintas como se segue: (1) normal; (2) síntese local; (3) síntese local e passagem passiva por disfunção da barreira; (4) passagem passiva a partir do soro (transudato). Com esta análise, é possível definir se a concentração líquórica depende de imunoprodução local ou da transferência do soro por disfunção da barreira (Gráfico de Felgenhauer e Reiber) (gráfico 1) (THOMPSON, 1988; FELGENHAUER E REIBER, 1992; ANDERSSON, 1994). Outra análise quantitativa da resposta imune humoral intratecal é a síntese diária intratecal de IgG que pode ser calculada pela fórmula Tourtellotte e tem correlação direta com o índice de IgG (TOURTELLOTTE, 1985) .

O índice de IgG e a síntese diária intratecal de IgG sofrem redução após o uso da metilprednisolona e imunossuppressores; este efeito pode durar de 3 meses a 2 anos (DURELLI,1986; WARREN, 1986; CAPUTO, 1987; ANDERSON, 1990; FREQUIN, 1992; FREQUIN, 1994).

Cada laboratório deve estabelecer seus próprios valores de referência para testes envolvendo proteínas.

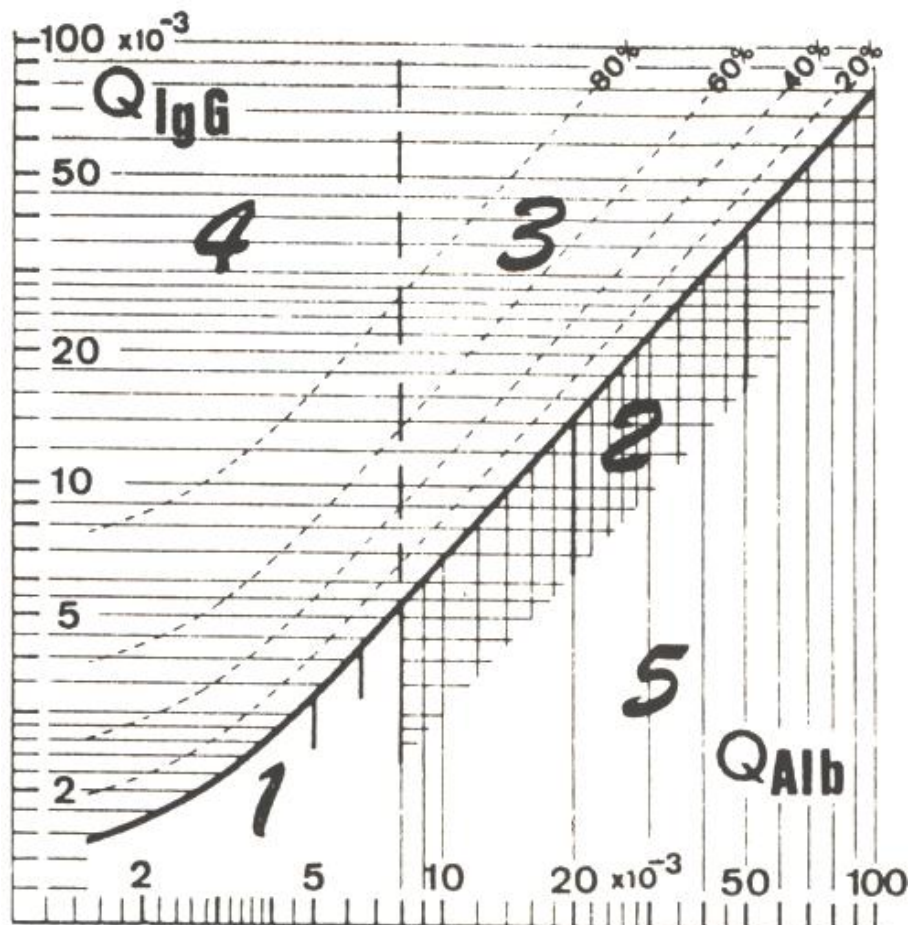


Gráfico 1 - Representação gráfica do índice de IgG (FELGENHAUER E REIBER, 1992).

AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA RESPOSTA IMUNE INTRATECAL A PESQUISA DE BANDAS OLIGOCLONAIS

Do ponto de vista histórico, o primeiro relato de detecção de bandas oligoclonais no líquido se deu em 1960, observado por Lowenthal (LOWENTHAL, 1960), de que a fração de gamaglobulinas da eletroforese de líquido de pacientes com EM se fracionava em algumas faixas transversais mais intensas. Como a fração gama se dividia em algumas faixas, o padrão de gamaglobulinas foi chamado de oligoclonal. Posteriormente, várias técnicas para detecção de bandas oligoclonais se sucederam, até a introdução da focalização isoelétrica com coloração pela prata ou detecção imunológica.

As bandas oligoclonais de IgG na EM são bandas encontradas exclusivamente no LCR, estando presentes em até 95% dos casos quando identificadas por focalização isoelétrica (ANDERSSON, 1994). Os casos com a presença de bandas oligoclonais se dividem em 2 grupos: um com bandas exclusivas no LCR e outro com bandas idênticas no LCR e soro ("padrão em espelho"), porém com bandas adicionais no LCR (THOMPSON, 1995; SINDIC, 1998). A focalização isoelétrica é o método mais sensível para detecção de bandas oligoclonais usando amostras em paralelo de LCR e soro com a mesma concentração de IgG, coletadas simultaneamente (FELGENHAUER, 1985; STAUTGAITS, 1985; LUXTON, 1990; MCLEAN, 1990; SOUVERIJN, 1991; REIBER, 1991). O método consiste em submeter as amostras a uma eletroforese onde o gel apresenta um gradiente de pH, de modo a separar os diferentes subtipos IgG com base em seus pontos isoelétricos. A visualização das bandas pode ser feita por vários métodos, sendo a coloração pela prata e a detecção imunológica os mais sensíveis (FELGENHAUER, 1985; STAUTGAITS, 1985; THOMPSON, 1988; ANDERSSON, 1994). A reprodutibilidade do método entre laboratórios é estimada em 95%, e o grau de concordância entre observadores é de 97% (SELLEBJERG, 1996).

A detecção de bandas oligoclonais indica que a resposta imune está sendo direcionada contra um grupo restrito de antígenos mielínicos (ainda não bem definidos na EM), indicando um mecanismo imunológico associado ao quadro clínico analisado. As bandas oligoclonais não são específicas da EM, ocorrendo, também, em outras doenças inflamatórias do SNC e doenças sistêmicas com repercussão líquórica (Tabela 9). Para diferenciar entre imunoprodução local e sistêmica de IgG, é necessário o exame do soro e LCR em paralelo. Este exame pode mostrar cinco padrões: policlonal no líquido e soro (normal), monoclonal no LCR e soro (paraproteinemias), oligoclonal no LCR (EM), oligoclonal no LCR e soro com bandas diferentes (EM e sarcoidose), e oligoclonal com bandas idênticas no LCR e soro (Síndrome de Guillain-Barré) (THOMPSON, 1995).

Tabela 9 - Doenças do SNC associadas com bandas oligoclonais no LCR*

Doença	Incidência de bandas oligoclonais (%)	Investigação complementar sugerida
EM	97	RNM
PESS	100	Reação Sarampo no LCR
Neurosífilis	95	Imunologia Sífilis
AIDS	80	Anti HIV
Doença de Lyme	80	Imunologia para borrelia
LES neuropsiquiátrico	50	FAN
Neuro-Behcet	20	C3 no LCR e Anticorpos polimórficos
Neuro-sarcoidose	40	Teste Kveim (Anticorpos contra Ag Kveim)
Ataxia-teleangiectasia	60	IgA sérica
Adrenoleucodistrofia	100	Ácidos graxos de cadeia longa
Uveíte-meningite de Vogt	60	Proteína C reativa no soro
Koyanage Harada		
Encefalite aguda (< 7 dias)	<5	Ac antiviral
Meningite aguda (< 7 dias)	< 5	Lactato no LCR e CRP sérico
Neoplasias	< 5	Neuroimagem
Outras		
Sarcoidose	**	Bandas oligoclonais no soro
Sd Guillain-Barré	**	Bandas oligoclonais idênticas no soro e LCR
Polirradiculoneurite inflamatória	**	Bandas oligoclonais idênticas no soro e LCR
Desmielinizante crônica		
Malformação artério-venosa espinal.	***	Bandas exclusivas no líquido

*THOMPSON, 1995.**Dados não existentes. ***COHEN, 2000. PESS= Panencefalite esclerosante subaguda; FAN= fator antinuclear; C3 = fração C3 do complemento; Ag = antígeno.

Embora as bandas oligoclonais de IgG não sejam específicas da EM, possuem elevada sensibilidade na doença (97% em laboratórios especializados) (THOMPSON, 1995; CAUDI, 2000; SINDIC, 2001). Seu valor máximo no diagnóstico diferencial é

atingido quando outras doenças inflamatórias do SNC foram excluídas. Algumas destas doenças são facilmente diferenciadas por testes específicos (neurossífilis, colagenoses).

Bandas de IgM estão presentes em 30 a 60 % dos casos de EM, com maior frequência no início e diminuindo com a progressão da doença. A detecção de IgA é rara na EM e o método utilizado deve diferenciar as formas monoméricas e diméricas da molécula. As bandas oligoclonais formadas por cadeias leves livres (kapa e lambda), têm a mesma frequência das bandas oligoclonais de IgG no LCR, quando identificadas por eletroforese em gel seguido de detecção imunológica (ANDERSSON, 1994). Alguns anticorpos que compõem as bandas têm especificidade conhecida contra proteína básica da mielina, proteolípídeo, MAG (*myelin-associated glycoprotein*), MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*), subunidade do neurofilamento, e agentes virais (ANNUNZIATA, 1996, SILBER, 2002).

A frequência de bandas oligoclonais é influenciada pela administração de medicamentos. Após a administração da metilprednisolona em altas doses, o desaparecimento de bandas no líquido ocorreu em 18 de 140 casos (12%), sendo relatado também a redução do número e intensidade de bandas oligoclonais (DURELLI, 1986; ANDERSON, 1990; FREQUIN, 1992). Casos tratados com metilprednisolona no primeiro surto podem negatizar uma segunda pesquisa confirmatória, mesmo com técnicas mais sensíveis (FREQUIN, 1992). Um estudo menos representativo (9 casos) não demonstrou alteração no padrão de bandas após metilprednisolona (BAUNHEFNER, 1989).

A ciclofosfamida e a azatioprina não alteraram o padrão de bandas oligoclonais no LCR, em 2 estudos (STAUGAITES et al, 1985; CAPUTO et al, 1987).

O transplante autólogo de medula óssea na EM, com finalidade terapêutica, manteve a presença de bandas oligoclonais no líquido 3 e 6 meses após o transplante (SAIZ, 2001).

Anticorpos específicos contra sarampo, rubéola e varicela zoster são encontrados no LCR dos pacientes com EM. A presença destes anticorpos ocorre por ativação policlonal inespecífica, sendo encontrados em 94% dos casos (FELGENHAUER, 1985; REIBER, 1991; ANDERSSON, 1994). Deste modo, estas reações foram propostas como testes complementares para o diagnóstico da EM (ANDERSON, 1994; FERRANTE, 1996). Da mesma forma, estas reações são positivas em maior percentual nos casos de

neurite óptica, com evolução para EM, sugerindo valor prognóstico (TUMANI, 1998). A etiologia viral da EM tem sido exaustivamente explorada, mas, até o presente momento, não se comprovou uma relação causal entre algum vírus e a doença. Anticorpos contra outros agentes de menor frequência são relatados (FERRANTE & MANCUSO, 1996).

O estudo sistemático do LCR é essencial para sustentar o diagnóstico de EM e para excluir ou confirmar diagnóstico de outras doenças com quadro semelhante (KESSELRING, 1997).

Com a utilização da RM, a primeira correlação entre presença de lesões na substância branca cerebral e a presença de cadeias leves Kappa e bandas oligoclonais no líquido foi relatada (RUDICK, 1986). Em seguida correlações entre RM, quadro clínico, potenciais evocados e alterações do líquido foram relatadas. A maioria destes estudos avaliaram a sensibilidade de cada método isoladamente, e o percentual de concordância entre os diferentes métodos no diagnóstico da EM (FARLOW, 1986; UHLENBROCK, 1986; RUMBACK, 1987; COMI, G.; CANAL, N.; MARTINELLI,V.; MEDAGLINI, 1987; FARLOW, 1987; PAPADOPOULOS, 1987; UHLENBROCK, 1988; HONIG, 1988; PATY, 1988; GUERIT, 1988; GUERIT & MONJE ARGILES, 1988; MULLER, 1989; BAUM, 1990; BAUMHEFNER, 1990; SHARIF & THOMPSON , 1991; MARTINELLI, 1991, SHARIF & HENTGES, 1991; BARKHOF, 1992; THOMPSON & ZEMAN, 1992; SINDEN, 1992; FREQUIN, 1992; DAPENA, 1992; ROLAK, 1996; ROVARIS, 1996; JACOBS, 1997; SODERSTRON, 1998; FREDERIKSEN & SINDIC, 1998; TUMANI, 1998; GIOVANNONI, 1998; COLE, 1998; GHEZZI , 1999).

A correlação entre a extensão de áreas e volumes de lesões na ressonância magnética e resultados do exame de líquido foi avaliada em alguns estudos citados com metodologias variadas (Tabela 10).

KAPPOS (1988) encontrou uma correlação significativa entre o valor absoluto de IgG, índice de IgG, e número de bandas oligoclonais com o volume de lesões periventriculares, mas não com o volume total de lesão na RM de crânio. A íntima relação entre as lesões periventriculares e o espaço liquórico pode explicar esta correlação.

BAUMHEFNER (1990), em uma série de 62 pacientes com EM clinicamente definida, forma progressiva, utilizando uma técnica de quantificação computadorizada de lesões de hipersinal em T2 na RM de crânio e medula cervical, relatou uma correlação

significativa entre a área total de lesão e a síntese intratecal diária de IgG, mas não com o número de bandas oligoclonais de IgG no líquido.

BAUM (1990), encontrou correlação significativa entre o número de lesões não periventriculares e níveis absolutos de IgG, IgA e síntese diária intratecal de IgG. Da mesma forma, houve correlação positiva entre o quociente de albumina e o número de lesões periventriculares e a extensão do envolvimento periventricular expresso pelo escore periventricular. Não houve correlação entre pleocitose e extensão das lesões, nesse estudo.

BARKOFF (1992), comparou o número de lesões ativas (captantes de contraste) e os parâmetros líquóricos antes e após 20 ciclos de metilprednisolona e encontrou uma correlação entre o número de lesões ativas e os níveis de proteína básica da mielina (PBM) no líquido, sugerindo que a inflamação e quebra da barreira hematoencefálica estão associadas com a desmielinização. Estes dados estão de acordo com resultados de espectroscopia por RM, que mostram desmielinização precoce no desenvolvimento das placas de EM. Não houve correlação entre o número de lesões e o número de bandas oligoclonais identificadas. Após metilprednisolona, a diminuição do número de lesões ativas se correlacionou com diminuição de PBM líquórica e do EDSS (escala de incapacidade) sem alterações no número de bandas oligoclonais, quociente de albumina e células mononucleares.

WANG (2002) relatou correlação significativa entre o grau de pleocitose e o número de lesões ativas na RM, e entre o índice de IgG eo volume de lesão em T2.

A correlação da RM com mediadores da resposta inflamatória mostra que estas substâncias são produzidas pelas lesões ativas recentes em maior proporção do que em lesões ativas tardias ou lesões inativas. As concentrações de moléculas de adesão (sICAM-1 e sVCAM-1) no soro e LCR também foram influenciadas pela topografia, variando na proporção direta com a proximidade da parede ventricular(GIOVANNONI,1998).

As relações entre parâmetros líquóricos e a quantificação de lesões na RM de crânio indicam que estas variáveis refletem a atividade biológica da EM. A comparação entre os vários estudos mostra diferenças metodológicas: nas formas clínicas, na fase da doença (surto/remissão), nas técnicas de aquisição da imagem na RM, nas técnicas de pesquisa das bandas oligoclonais e dosagens de imunoglobulinas. Estas diferenças metodológicas dificultam a definição das correlações entre os dados clínicos, líquóricos e

de neuroimagem. As lesões medulares não estimadas por estes estudos podem explicar, em parte, estas diferenças nos resultados. As medidas de áreas e volumes em T1 e T2 dificultam a diferenciação do limite da lesão com o LCR, pois o sinal do LCR e da lesão é o mesmo. As imagens em DP ou FLAIR permitem uma quantificação mais precisa, pela diferença de sinal entre lesão e LCR (GREENBERG, 1995).

Tabela 10 - Relações entre achados de RM e parâmetros do líquido.

	Volume de lesão periventricular em T2	Número de lesões não periventriculares em T2	Área total de lesão em T2	Número de lesões ativas	Número de lesões ativas	Volume total de lesão em T2	Número de lesões ativas
	KAPPOS, 1988.	BAUM, 1990.	BAUMHEFNER, 1990.	BARKHOF, 1992, antes MP iv.	BARKHOF, 1992, após MP iv.	WANG, 2002.	WANG, 2002.
Pleocitose							P< 0.05
Quociente de albumina		P< 0.05					
Síntese diária de IgG	P=0.05	P<0.05	P< 0.01				
Bandas oligoclonais	P=0.05				P=0.05		
Índice de IgG						P< 0.05	
IgG total no LCR	P=0.05	P<0.05					
IgA total no líquido.		P=0.05					
PBM no LCR				P=0.004	P=0.001		

ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL

A primeira série clínica relatada, sobre esclerose múltipla no Brasil, ocorreu em 1981, com o relato de 103 casos (CALLEGARO, 1981 – Tese de mestrado). As séries de casos brasileiras apresentam objetivos e metodologias variadas (Tabela 11).

Outras publicações brasileiras sobre EM abordaram temas como: líquido cefalorraquiano em doenças inflamatórias (LIVRAMENTO, 1986), relato de caso pediátrico (VERGANI, 1988), biópsia muscular (TILBERY, 1989), síndrome de *one-and-a-half* (ANDRE, 1989), estudo anátomo patológico (LANCELLOTTI, 1989), pesquisa de anticorpos anticardiopina em soro e líquido (MARCHIORI, 1990), resultados de potenciais evocados (BRASIL-NETO, 1991; TUMAS, 1995), risco de desenvolvimento de EM após neurite óptica (LANA-PEIXOTO, 1991), prevalência da doença na cidade de São Paulo (CALLEGARO, 1992; CALLEGARO, 2001), tratamento com imunossupressores (OLIVEIRA, 1992), caso de EM com imunologia positiva para doença de Lyme (LANA-PEIXOTO, 1994), caso simulando pseudotumor cerebral (TILBERY, 1995), presença de anticorpos poliespecíficos no LCR (PUCCIONI-SOHLER, 1995), estudo da susceptibilidade genética a EM em afro-brasileiros conferida pelo alelo DQB1*0602 (CABALLERO, 1999), resultados da análise do LCR em 128 pacientes (PUCCIONI-SOHLER, 1999), dosagem de TNF-alfa em sangue periférico na fase de surto (Da COSTA, 2000), correlação de dados clínicos com resultados do LCR (PUCCIONI-SOHLER, 2001), determinação do receptor do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e moléculas de adesão (ICAM-1) em soro e líquido (ALVES-LEON, 2001).

Tabela 11 – Características clínicas das séries brasileiras.*

	Nº	Gênero	idade de início	Raça	Forma clínica	Critério de Poser
CALLEGARO, 1989.	120	1.6:1	27.9± 8.9	79.2% B 10% M 10% N 0.8% A	58% SR 10.2% PP 4.2% PS	Definidas
LEITE, 1990.	51	2.1:1	34.5±3.9	62.7% B 37.4% N	47% SR 19.7% PP 33.7% mista”	45 definidas 6 prováveis
LANA-PEIXOTO, 1992.	67	2.3:1	28.9±10	76% B 19.4% M 4.5 % N		Definidas
PAPAIZ-ALVARENGA, 1992.	88	3:1	27.9±11.3	68.2% B 31.8% N	88.6% SR 4.5% PP 6.8% SP	A**-74% B**-5.3% C**-17.8%
PAPAIZ-ALVARENGA, 2000.	602	3.5:1	29.7± 10.36	29.6% N 70.4% B	89.6% SR 10.4% PP	88.5% definidas 11.5% prováveis
TILBERY, 1995.	214	2.9:1	28 (SR) 36 (PP)	96% B 4.2% N 0.5% A	82% SR 18% PP	Definidas
OLIVEIRA, 1995.	50	2:1	32.5±9.6	64% B 34% M+N 2% A	60% SR 30% PP 10% SP	76% definidas 24% prováveis
MOREIRA, 2000.	302	3.1:1	37.7	94% B 5% N 1% A	72% SR 14% PP 14% SP	Definidas
ARRUDA, 2001.	200	1.8:1	32.0±9.9	98.5% B 1.5% N	91% SR 8% PP 1% SP	A**-61% B**-21% C**-8%

*modificada de ARRUDA, 2001.

B= branco, N=negro, M=mulato, A= amarelo; SR=surto-remissão, PP= progressão primária, SP= progressão secundária; A**= definida, B**=definida com suporte laboratorial, C**= provável.

A raça branca é predominante em todas as casuísticas de EM, com frequência menor na raça negra e amarela (ADAMS, 1993). Em afro-americanos a taxa de ocorrência da EM é metade da taxa de ocorrência em brancos (KURTZKE, 1995). A raça afeta não só a susceptibilidade à doença, mas também a sua expressão clínica, topografia de lesões, prognóstico e resultado de exames laboratoriais. Entre os japoneses é mais freqüente a neuromielite óptica que tem menor elevação de IgG e menor frequência de bandas oligoclonais no LCR (KUROIWA, 1975; SHIBASAKI, 1981; KUROIWA, 1977). Um fato notável nas casuísticas nacionais é a elevada frequência de afro-brasileiros (pardos e negros) com variação de 1.5% (Curitiba) até 37,4% (Rio de Janeiro) (ARRUDA, 2001; LEITE, 1990, respectivamente).

Em estudos genéticos, com pacientes oriundos do Rio de Janeiro, o haplótipo DQB1*0602 conferiu susceptibilidade à EM a afro-brasileiros (CABALLERO, 1999). Nos pacientes brancos foram encontrados os haplótipos DRB1/DQB1 (PAPAIZ-ALVARENGA, 2000).



OBJETIVOS

Comparar os dados clínicos idade, duração da doença, cor da pele (raça), forma clínica e o EDSS da última avaliação com o grau de pleocitose, quociente de albumina, índice de IgG, síntese diária intratecal de IgG, área de lesão em contato com espaço líquido (periventricular e subaracnoide) e volume de lesão em FLAIR, T1 sem contraste e T1 com contraste.



HIPÓTESES

A hipótese do estudo é que a intensidade da resposta imunológica humoral intratecal e a integridade da barreira estejam correlacionadas a áreas e volumes de lesão na RM de crânio, ao grau de incapacidade estimado pelo EDSS, bem como a idade, raça, duração e forma clínica da doença.



***MATERIAL E
MÉTODOS***

Setenta e um pacientes com *EM clinicamente definida* foram selecionados de acordo com os critérios de Poser, sendo classificados por um único examinador quanto à idade, o sexo, cor da pele, a cor dos olhos, a idade ao primeiro surto, o número de surtos, a duração da doença, o grau de incapacidade conforme a escala expandida de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983), avaliação dos sinais e sintomas (iniciais, evolutivos e incomuns), classificação da doença conforme Poser (1983) e classificação em 3 formas clínico evolutivas: surto-remissão, progressão primária, progressão secundária.

Os dados clínicos sexo, cor dos olhos, idade ao primeiro surto, número de surtos, sinais e sintomas e classificação conforme Poser foram levantados somente para melhor caracterização do grupo.

As amostras de LCR foram submetidas a avaliação quanto ao número de hemácias e leucócitos; dosagem de proteínas totais e glicose, reações imunológicas para sífilis, cisticercose e toxoplasmose; bacterioscópico direto (método de GRAM) e cultura em caso de pleocitose (>4 cels/mm³). As amostras de LCR com acidente de punção foram excluídas do estudo. As análises de IgG, albumina e pesquisa de bandas oligoclonais foram realizadas utilizando alíquota estocada a -80° C, após completar a coleta de todos os casos envolvidos no estudo.

A albumina e o IgG no soro e no LCR foram quantificadas por nefelometria em nefelômetro Beckman. A pesquisa de bandas oligoclonais no soro e LCR em paralelo foi realizada por focalização isoelétrica foi realizada em gel de poliacrilamida com gradiente de pH de 3 a 10 (Sistema Phast System e Multiphor II - Pharmacia). Estas análises foram realizadas nos Laboratórios de Imunologia e Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do HC-UNICAMP. O quociente de albumina foi calculado pela relação de albumina do líquido com a do soro e o índice IgG será calculado pela relação entre o quociente de IgG e o quociente de albumina (LINK & TIBLING, 1977) (equação 1), sendo utilizado o gráfico de Felgenhauer e Reiber para plotagem dos valores. A síntese diária de IgG foi determinada pela fórmula de Tourtellotte (Tourtellotte; 1985) (equação 2).

Equação 1.

$$\text{Índice de IgG} = \text{IgG LCR} / \text{IgG soro} \div \text{Albumina LCR} / \text{Albumina soro}$$

Equação 2.

$$\text{Síntese} = [\text{IgG LCR} - \text{IgGsoro}/369 - (\text{albumina LCR} - \text{Albumina soro}/230) \cdot (\text{IgGsoro}/\text{albumina soro}) \cdot (0.43)] \times 5$$

Onde as concentrações são em mg/dl, alb se refere a albumina, 369 e 230 são os quocientes médios normais de IgG e albumina, respectivamente, 0.43 é o quociente entre o peso molecular de albumina e IgG e 5 é a síntese diária de IgG em mg/dl.

O sangue foi colhido por punção venosa periférica em tubo sem anticoagulante com separação do soro por centrifugação. O LCR foi colhido por punção lombar por meio de agulha Spinocan 22G com retirada de 10 ml de amostra. O líquido foi coletado uma única vez com a finalidade de confirmar o diagnóstico.

A ressonância magnética de crânio foi realizada em todos os pacientes de acordo com o protocolo do setor de radiologia (tabela 1), analisada em imagens ponderadas em T1, T1 com contraste, e FLAIR com estimativa de volumes e áreas por estereologia, somente em cortes axiais (ROBERTS,1993; LIGHT, 1995). A imagem em FLAIR foi escolhida por permitir melhor diferenciação dos limites entre a lesão e o líquido. As lesões em T1 com realce pelo contraste foram utilizadas para avaliação das lesões ativas (recentes). As estimativas de volume foram realizadas em filmes com 2 valores diferentes de escala e demais parâmetros iguais. Foram utilizados 40 filmes onde 4 mm lineares no filme correspondiam no cérebro a 10mm; e 22 filmes onde 5mm lineares no filme correspondiam no cérebro a 10 mm. Foram usadas duas grades com 2 e 2,5mm de distância entre os pontos para uniformizar as estimativas de volume das lesões cerebrais nos 2 grupos de filmes citados. O cálculo do volume de lesão foi realizado da seguinte forma: contagem do número de pontos das lesões, cálculo da área de lesão aplicando-se a equação 3, conversão do valor de área encontrado de acordo com a escala impressa no filme ao lado de cada corte do cérebro e finalmente multiplicação da área obtida pela espessura do corte.

Exames com diferente espessura de corte ou espaço entre cortes (gap) foram excluídos do estudo o que reduziu o número de exames de RM analisados de 71 para 62. A avaliação clínica e a coleta do líquido foram realizadas com um intervalo de até 1 semana. A RM de crânio foi realizada num intervalo de até 30 dias após a avaliação clínica e coleta de líquido.

Tabela 14 - Parâmetros utilizados nos exames de RM de crânio.

Campo Magnético	Seqüências de RM	de Orientação de corte	do Espessura de corte (mm)	de Número de cortes	de Espaço entre cortes (mm).
2 tesla (equipamento ELSCINT)	T1, T1 contraste FLAIR	com e Axial	6 mm	20	1

O método estereológico consiste em termos práticos na sobreposição de uma grade transparente contendo pontos de distância conhecida entre si sobre a imagem do filme de RM. Conta-se o número de pontos dentro dos limites da imagem analisada e calcula-se as áreas e volumes através de equações (equação 3 e 4) (GUNDERSSEN AND JENSEN, 1987; MCDONALD, 1991; ESCALONA, 1991; SHEDLACK, 1994; LIGHT, 1995; BARBOSA, 1997). O ponto é definido como a intersecção entre duas linhas em ângulo reto, e por convenção, conta-se somente o ponto cujo ângulo superior direito cair no interior da imagem (PACHE, 1993). Repete-se por 3 vezes o procedimento e calcula-se a média aritmética entre as medidas do número de pontos. A distância entre os pontos das grades utilizadas foi de 2 e 2,5mm, para correção das proporções das 2 diferentes escalas.

Equação 3 . Estimativa da área de lesão

$$\text{Est A} = d^2 \cdot M^2 \cdot \text{Pi} \quad \text{cm}^2$$

Equação 4 . Estimativa do volume de lesão.

$$\text{Est V} = T \cdot d^2 \cdot M^2 \cdot \text{Pi} \quad \text{cm}^3$$

A magnificação linear (escalar) é representada pela letra M , d é a distância entre os pontos da grade, P_i é o número de pontos e T a espessura dos cortes do filme.

O cálculo da área de lesão em contato com o espaço liquórico incluiu áreas de lesão subependimária ao longo de todo o espaço periventricular (lesões que tocam a parede ventricular), lesões da periferia do tronco cerebral e lesões corticais. Esta área de lesão foi calculada medindo-se linearmente a extensão da lesão que toca o espaço liquórico e multiplicando-se este valor pela espessura do corte. Foram utilizadas para estas medidas somente as imagens em T1, T1 com contraste e FLAIR em cortes axiais. Os limites entre a lesão e o líquido são melhor definidos nas imagens em FLAIR, sendo pior definidos nas imagens em T1. O método permite o cálculo do coeficiente de erro da estimativa do volume pela equação de Matheron modificada (MATHERON, 1971; GUNDERSEN AND JENSEN, 1987).

Para a análise estatística 71 casos tiveram avaliação clínica incluindo idade, raça, forma clínica, duração da doença e EDSS. A análise do LCR foi realizada em 71 casos e incluiu o grau de pleocitose, quociente de albumina, índice de IgG, síntese diária intratecal de IgG e pesquisa de bandas oligoclonais. A ressonância magnética de crânio incluiu 62 casos com realização de imagens em FLAIR, 56 casos com imagens em T1 sem contraste e 26 casos com imagens em T1 com contraste passíveis de comparação. Os quatro subgrupos de pacientes foram formados em função da disponibilidade do filme com imagens em FLAIR e T1 com a mesma padronização. A avaliação clínica e o líquido tiveram um intervalo de no máximo 1 semana. A ressonância magnética do crânio foi realizada entre 1 e 4 semanas da coleta do líquido. A estimativa de áreas e volumes foram realizadas por um único examinador.

A formação dos 4 grupos foi a seguinte: no primeiro houve 71 casos com comparação de dados clínicos e de líquido; no segundo com 62 casos comparando-se os dados clínicos, líquido e área e volume de lesão em FLAIR; no terceiro possuía 56 casos com resultados clínicos, de líquido, área e volume de lesão em FLAIR e área e volume de lesão em T1 sem contraste; e no quarto grupo com 26 casos onde além dos dados anteriores tiveram RM de crânio com injeção de contraste sendo analisada a área e volume de lesão

com contraste em T1. As comparações foram feitas entre dados clínicos, líquóricos e de neuroimagem entre si.

Para que se pudesse avaliar os dados obtidos foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos. Isto se deu pelo fato da constituição das informações ter sido de forma heterogênea. O número de observações foi outro fator que obrigou a utilização de técnicas mais aprimoradas.

Primeiramente, fez-se a análise univariada pelos três grupos de interesse: Forma clínica, raça e Bandas. Para que se pudesse utilizar o teste t (teste paramétrico) as variáveis foram analisadas separadamente pelas categorias definidas por cada grupo de interesse. Para que aquele teste fosse utilizado deveria-se verificar a normalidade dos dados, por exemplo, analisando-se a variável *Síntese* pelas duas categorias de cor. Os outros pressupostos que deveriam ser atendidos para que se utilizasse o teste paramétricos eram: a independência das observações, ou seja, o indivíduo n_1 deveria independe do n_2 e assim por diante; e que as variâncias entre os indivíduos quando analisados pelas categorias de suas respectivas variáveis de interesse deveriam ser bastante parecidas para que o teste de homogeneidade de Levene fosse aceito. Quando qualquer destas exigências não fosse atendida o teste não-paramétrico de Wilcoxon foi aplicado. As variáveis discretas cor, forma clínica e bandas oligoclonais foram analisadas por testes de comparações de médias.

A análise das variáveis discretas (raça, forma clínica e bandas) foi feita por comparação de médias entre os subgrupos. A raça dos pacientes foi dividida em brancos e afro-brasileiros (negros + pardos) pela dificuldade de se diferenciar negros e pardos pelo fenótipo. A forma clínica foi dividida em surto remissão, progressão secundária e progressão primária. A presença de bandas dividiu-se em presença de bandas oligoclonais exclusivas no líquido, presença de bandas oligoclonais idênticas no soro e no líquido mais bandas adicionais no líquido e ausência de bandas oligoclonais no soro e no líquido. A síntese diária intratecal permite valores negativos como verificados em alguns casos. A duração da doença foi definida como o tempo entre o início da doença e a data da avaliação clínica e coleta do líquido. Não se diferenciou entre pacientes em surto clínico e pacientes em remissão, em função da observação na literatura de atividade na ressonância magnética

contínua independente de o paciente estar em surto ou remissão (GIOVANNONI,1998). As variáveis contínuas foram correlacionadas pelo teste de correlações de Pearson definindo-se o coeficiente de correlação e o p valor entre cada par de variável correlacionada. O coeficiente de correlação r , definiu a correlação como baixa ($r \leq 0.4$), moderada ($r > 0.4 < 0.8$) ou forte correlação ($r \geq 0.8$). O estudo correlacionou variáveis contínuas entre si sem levar em conta os valores de referência das variáveis estudadas. As correlações foram verificadas entre os grupos de dados clínicos, líquóricos e de neuroimagem. As variáveis discretas foram excluídas da análise de correlações. Finalmente, foi realizada a análise de regressão para se tentar definir qual variável (ou variáveis) influencia, de forma mais significativa, o comportamento de uma variável isolada (variável dependente).

Com relação aos aspectos éticos, ao pacientes assinaram termo de consentimento pós-informação (anexo 19), e todos os casos que evoluíram com cefaléia pós-punção receberam assistência até a resolução do quadro.



RESULTADOS

Foram analisados 71 pacientes com dados clínicos e de líquido (Anexo 1), 62 pacientes com dados clínicos, líquido e áreas e volumes em FLAIR (Anexo 2), 56 pacientes com dados clínicos, líquido, áreas e volumes em FLAIR e T1 sem contraste (Anexo 3) e 26 pacientes com dados clínicos, líquido, áreas e volumes em FLAIR, T1 sem contraste e T1 com contraste (Anexo 4).

Foram encontrados 45 pacientes brancos (63%) e 26 pardos ou negros (37%). A forma clínica surto-remissão teve 54 pacientes (76%), a progressiva secundária, 6 pacientes (8.4%) e a progressiva primária, 11 pacientes (15.6%). As bandas oligoclonais foram encontradas exclusivamente no LCR em 39 casos (55%), bandas idênticas no soro e LCR mais bandas adicionais no LCR em 26 casos (37%), e 6 em casos (8%) não foram identificadas bandas (Anexo 1).

Uma tabela com o resumo das relações entre as médias dos pares de variáveis foi elaborada (Anexo 5). As diferenças significativas entre médias das variáveis discretas foram resumidas abaixo (Tabelas 14,15 e16).

As formas clínicas apresentaram diferenças significativas de idade entre os grupos, sendo esta mais elevada nas formas progressivas ($p=0.0004$, Tabela 14), a forma surto-remissão apresentou elevação significativa do índice de IgG em relação às formas progressivas ($p=0.016$).

O grupo com ausência de bandas oligoclonais teve a menor síntese diária intratecal de IgG ($p=0.0071$, Tabela 15).

Os pacientes brancos tiveram média de idade e área de lesão em T1 mais elevados do que pacientes pardos e negros ($p=0.0374$ e $p=0.0465$, respectivamente, tabela 16).

Tabela 14 - Comportamento das variáveis nas diferentes formas clínicas.

	Forma surto remissão (n=54)	Forma progressiva secundária (n=6)	Forma progressiva primária (n=11)	p
IDADE (média)	34	46	45	0.0004 *
ÍNDICE	1.88	0.97	0.81	0.0166**

* teste t **teste de Wilcoxon

Tabela 15 - Comportamento das variáveis nos grupos de bandas.

	Bandas exclusivas no líquor	Bandas idênticas no soro e no líquido e bandas adicionais no líquor	Ausência	p**
SÍNTESE	72.18(n=39)	10.77(n=26)	7.67(n=6)	0.0071

**teste de Wilcoxon

Tabela 16 - Comportamento da cor.

	brancos	pardos + negros	p
IDADE	38.667(n=45)	33.308(n=26)	0.0374*
ÁREAT1	17.85(n=35)	11.47(n=21)	0.0465**

• teste t **teste de Wilcoxon

ANÁLISE DE CORRELAÇÕES

O EDSS teve correlação moderada com o quociente de albumina ($r= 0.48$, $p<0.0001$) e fraca correlação com a síntese diária intratecal de IgG no grupo com 71 pacientes ($r= 0.23$, $p= 0.04$).

A área de lesão em contato com o espaço liquórico em FLAIR (ÁREAFLAIR) teve correlação moderada com a duração da doença ($r= 0.28$, $p= 0.02$).

A área de lesão em contato com espaço liquórico em T1 (ÁREAT1) teve correlação moderada com o EDSS ($r= 0.50$, $p< 0.0001$), quociente de albumina (QALBUMINA) ($R= 0.50$, $P< 0.0001$) e com a duração da doença ($r= 0.37$, $p= 0.004$). O volume de lesão em T1 (VOLUME T1) teve correlação moderada com o EDSS ($r= 0.52$, $p< 0.0001$), e fraca correlação com a duração da doença ($r= 0.35$, $p= 0.007$) e com o quociente de albumina ($r= 0.37$, $p= 0.004$).

A área de lesão captante de contraste em contato com espaço liquórico (ÁREA CONTRASTE) bem como o volume de lesão captante de contraste (VOLUME CONTRASTE) tiveram correlação moderada com a duração da doença

($r= 0.43$, $p= 0.002$; $r= 0.47$, $p= 0.01$, respectivamente).

ESTATÍSTICA DE REGRESSÃO

Os coeficientes de regressão linear múltipla foram positivos para correlações analisadas, indicando aumento de uma variável em função da outra. O quociente de albumina explicou o comportamento do EDSS. A área de lesão em contato com o espaço liquórico em FLAIR e em T1 explicaram o comportamento do quociente de albumina. A síntese diária intratecal de IgG explicou o volume de lesão em FLAIR (Tabela 17).

Tabela 17 – Coeficientes de regressão e p valor

Variável dependente	Variável independente	Coeficiente	P valor
EDSS	QALBUMINA	0.38	0.0007 (n=71)
QALBUMINA	ÁREAFLAIR	0.45	0.005 (n=62)
QALBUMINA	AREAT1	0.28	0.01 (n=56)
VOLUMEFLAIR	SÍNTESE	0.39	0.04 (n=62)



DISCUSSÃO

O estudo realizado teve uma fase programada de correlacionar os dados clínico-evolutivos com os resultados do LCR. Durante a evolução do trabalho, foi incorporada a idéia de introduzir dados da RM de crânio, a partir de exames realizados com finalidade diagnóstica. A falta de padronização de parte dos exames de RM de crânio dividiu a casuística em 62 casos com imagens em FLAIR, 56 casos com imagens em T1 sem contraste e 26 casos com T1 com contraste com parâmetros passíveis de comparação.

O cálculo de áreas e volumes na RM de crânio foi estimado a partir da imagem do filme de revelação, e não na imagem original do equipamento, o que possibilitaria uma maior precisão na estimativa das medidas. Entretanto, medidas realizadas após transferência da imagem para o filme apresentam boa correlação com a imagem original, sendo validadas em estudos na literatura médica (KRISHNAN, 1990; ESCALONA ET AL, 1991; KESHAVAN et al, 1995). A utilização de filmes com a mesma escala, espessura dos cortes e intervalo entre os cortes, TR e TE, é necessária para a reprodutibilidade dos resultados. Os exames utilizados no presente estudo foram selecionados levando-se em conta estes pressupostos.

Estudos anteriores utilizaram imagens de hipossinal em T1 e hiperssinal em T2 para quantificar áreas e volumes das lesões cerebrais, porém os sinais do LCR e da lesão são muito próximos, não se podendo precisar o limite exato entre ambos (KAPPOS, 1998; BAUM, 1990; BAUMHEFNER, 1990; WANG, 2002). A imagem em FLAIR é ideal neste tipo avaliação, pela diferença de sinal entre o LCR (hipossinal) e a lesão (hiperssinal), sendo utilizada em 62 pacientes, neste estudo.

Com relação à raça, o grupo de brancos foi predominante (63%), e apresentou uma maior área de lesão em T1 do que o grupo de afro-brasileiros ($p=0.04$), sugerindo uma maior atividade biológica da doença naquele grupo. Neste estudo foi encontrado um percentual expressivo de afro-brasileiros (37%), e estes apresentaram um padrão menos agressivo da doença, avaliado pela RM de crânio. A média de idade dos pacientes brancos foi 5 anos acima dos afro-brasileiros.

As formas progressivas tiveram média de idade de cerca de 11 anos acima da forma surto-remissão ($p= 0.0004$), o que é compatível com outros relatos da literatura (ADAMS & VICTOR,1993; CONFAVREUX, 1980; LYNCH & ROSE, 1996; LUBLIN,

1996). O índice de IgG foi mais elevado na forma surto-remissão ($p=0.01$), este resultado é discordante de estudos anteriores (MAGALHÃES, 1993; IZQUIERDO, 2002).

O grupo de pacientes com bandas oligoclonais exclusivas no LCR (55%) teve uma maior síntese diária intratecal de IgG ($p=0.007$), em relação aos outros grupos, o que é consistente com relatos da literatura (McLEAN, 1990; THOMPSON, 1995; SINDIC, 1998). Diferentemente do descrito nos estudos citados, encontramos 37% dos pacientes produzindo bandas oligoclonais idênticas no soro e LCR mais bandas adicionais no líquido.

O grau de incapacidade (EDSS) não tem relação na maior parte dos estudos com a integridade da barreira ou com síntese diária intratecal de IgG (REIBER, 1996). Neste estudo, quanto maior a incapacidade, maior a alteração da barreira ($r= 0.48$, $p= 0.0001$) e a síntese diária intratecal de IgG ($r= 0.23$, $p= 0.04$).

Os achados de RM de crânio mostraram que a área de lesão que toca o espaço líquórico em T1 se relacionou com o quociente de albumina ($r= 0.50$, $p<0.0001$), EDSS ($r=0.50$, $p< 0.0001$) e com a duração da doença ($r= 0.37$, $p= 0.004$). A área de lesão, neste caso, facilitou a entrada de albumina para o sistema do LCR, podendo ser este o motivo por que parte dos pacientes apresenta disfunção da barreira hemato-liquórica na EM.

O volume de lesão de hipossinal em T1 se relacionou diretamente com a incapacidade ($r= 0.52$, $p< 0.0001$), o que é relatado na maior parte da literatura (BARKOFF, 1999; DASTIDAR, 1999; GE, 2000; FISHER, 2000; WIENER, 2000; PAOLILLO, 2000; LOSSEFF, 2001; VAN WALDERVEEN, 2001; WILSON, 2001), pois a lesão em T1 se relaciona mais com o grau de lesão axonal do que mielínica. O volume de lesão em T1 também se correlacionou com a duração da doença e com quociente de albumina ($r=0.35$, $p= 0.007$; $r=0,37$, $p=0.004$ respectivamente).

A área e o volume de lesão captante de contraste (lesão ativa), em 26 casos, correlacionaram-se com a duração da doença ($r=0.43$, $p= 0.002$; $r=0.47$, $p=0.01$, respectivamente). O significado deste dado é contraditório, pois as lesões ativas estão relacionadas com episódios agudos (surto) e não com a cronificação evolutiva da doença. Este foi o grupo com o menor número de casos analisados, diminuindo a representatividade dos resultados. Um estudo anterior mostrou que o número de lesões captantes se relacionou

com um maior EDSS ao final de 5 anos (LOSSEFF, 2001), mas não com a duração da doença.

A avaliação da influência de uma variável sobre as outras, através de regressão linear múltipla, mostrou que, através do valor do quociente de albumina, foi possível prever o valor do EDSS. A área de lesão em contato com o espaço liquórico em FLAIR e em T1 determinaram o comportamento do quociente de albumina. A síntese diária intratecal de IgG determinou o volume de lesão em FLAIR.

O uso de corticosteroides no último ano antes do estudo, por todos os pacientes, pode ter alterado a avaliação quantitativa da resposta imune humoral intratecal como verificado em estudos prévios (DURELLI, 1986; WARREN, 1986; CAPUTO, 1987; ANDERSON, 1990; FREQUIN, 1992; FREQUIN, 1994). Assim as correlações do índice de IgG e síntese diária intratecal de IgG com dados clínicos e de neuroimagem são questionáveis. Por outro lado, o quociente de albumina não se altera com o uso de corticosteroides ou imunossupressores (HOMMES, 1985; ANDERSON, 1990; FREQUIN, 1992; WARREN, 1996), e assim as suas correlações com dados clínicos e neuroimagem tem uma chance maior de refletir relações causais não influenciadas pela terapêutica.

Os estudos sobre mediadores inflamatórios e moléculas de adesão no LCR da EM mostram que, quanto maior a proximidade da lesão da parede ventricular, maior a concentração do mediador no LCR (GIOVANNONI, 1998; TUMANI, 1998). Entretanto, as referências sobre a influência deste fator em parâmetros liquóricos direcionados ao diagnóstico (índice de IgG, síntese diária de IgG e bandas oligoclonais) não está esclarecida (KAPPOS, 1988; BAUM, 1990; WANG, 2002). Os resultados destes estudos analisam a influência da área, do volume, ou até do número de lesões periventriculares sobre resultados do líquido, porém não definiram em que região do sistema liquórico ocorre a transferência de células e proteínas para o LCR.

Diante deste fato, resolvemos verificar a influência da extensão de áreas lesadas em íntimo contato com o sistema liquórico, como as lesões subependimárias (periventriculares), lesões da periferia do tronco cerebral e lesões corticais (subaracnóides) sobre resultados do LCR. Área de lesão em contato com espaço liquórico sugere que a barreira hemato-liquórica nestas regiões pode apresentar disfunção nos mecanismos

controladores da passagem de proteínas do parênquima e dos vasos cerebrais para o sistema LCR.

O estudo de correlações e a regressão linear múltipla, neste estudo, sugerem que as áreas de lesão em torno do sistema LCR determinam a entrada de albumina no LCR. Este dado é inédito na literatura médica.

Estudos posteriores podem verificar a reprodutibilidade destes achados, aproveitando a metodologia utilizada, especialmente a área de lesão em contato com espaço liquórico, com amostras representativas de todas as seqüências de ressonância.

Um estudo cooperativo nacional, , seria a forma mais adequada de investigação a fim de estabelecer as características clínico-evolutivas, perfil dos exames complementares e correlações entre eles.



CONCLUSÕES

- 1- O grupo de afro-brasileiros representou 37% dos casos e apresentou menor carga de lesão na RM do crânio.
- 2- O índice de IgG foi mais elevado na forma surto-remissão.
- 3- O padrão de bandas oligoclonais exclusivas no líquido representou 55% e o padrão bandas oligoclonais idênticas no soro e líquido mais bandas adicionais no líquido foi 37%. Em 8% dos casos não se identificou bandas.
- 4- O EDSS se correlacionou com o quociente de albumina e a síntese diária intratecal de IgG.
- 5- Quanto maior a área de lesão que toca o espaço líquido maior o quociente de albumina, sugerindo serem estes os locais por onde a albumina se transfere para o LCR.
- 6- O volume de lesão em T1 se correlacionou com o EDSS.
- 7- Pode haver influência nos resultados por fatores como: uso prévio de corticoides, uso de filmes impressos para cálculos de áreas e volumes.



- ADAMS, R.D. & VICTOR, M. - Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. **Principles of Neurology**. 5th ed. New York, McGraw-Hill Book Co; 1993. p.776-798.
- ALVES-LEON, S.V.; BATISTA, E.; PAPAIS-ALVARENGA, R.; QUIRICO-SANTOS, T.; - Determination of soluble ICAM-1 and TNF α in the cerebrospinal fluid and serum levels in a population of Brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr.** **59(1)**:18-22, 2001
- ANDERSON, T.J.; MacG DONALDSON, I.; SHEAT, M.; GEORGE, P.M. - Methylprednisolone in multiple sclerosis exacerbations: changes in the CSF parameters. **Aus NZ J Med.** **20**: 794-797, 1990.
- ANDERSSON, M.; ALVARES-GERMEÑO, J.; BERNARDI, G.; COGATO, I.; FREDMAN, P.; FREDERICKSEN, J.; FREDERICKSON, S.; GALLO, P.; GRIMALDI, L.M.; GRONNING, M.; KEIR, G.; LAMERS, K.; LINK, H.; MAGALHÃES, A.; MASSARO, A.R.; ÖHMAN, S.; REIBER, H.; RÖNNBÄCK, -L.; SCHLUEP, M.; SCHULLER, E.; SINDIC, C.J.M.; THOMPSON, E.J.; TROJANO, M.; WURSTER, U.- Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: a Consensus Report. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.**, **57**: 897-902, 1994.
- ANDRE, C.; DE CASTRO, A.L.; VINCENT, M.B.; DE MATTOS, J.P.; MARANHÃO FILHO, P.A.; NOVIS, S.A. - One-and-a-half syndrome: anatomico-clinical considerations apropos of a case. **Arq Neuropsiquiatr.** **47(3)**:365-370, 1989.
- ANNUNZIATA, P. - Cerebrospinal fluid markers of demyelination: MBP and anti-brain protein antibodies. In THOMPSON, E.J.; TROJANO, M.; LIVREA, P. - **Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis**. Milan, Springer -Verlag, 1996.p. 105-112.
- BARBOSA Jr, S. P. -Magnetic resonance quantification experiments in multiple sclerosis. Liverpool, 1997, Doctoral thesis, University of Liverpool.
- BARKOF, F.; FILIPPI, M.; MILLER, D.H. - Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Brain.**, **120**: 2059-2069, 1997.
- BARKOF, F.; FRENQUIN, S.T.F.M.; HOMMES, O.R.; LAMERS, K.; SEHELTENS, P.; VANGEEL, W.J.A.; VALK, J. - A correlative triad of gadolinium-DTPA, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. **Neurology.**, **42**: 63-67, 1992.

BARKHOF, F. - MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). **Mult Scler.** **5 (4):** 283-286, 1999.

BAUM, K.; NEHRIG, C.; GIRKE, W.; BRAU, H.; SCHORNER, W. – Multiple sclerosis : relations between MRI and CT findings, cerebrospinal fluid parameters and clinical features. **Clin Neurol Neurosurg.**, **92:** 49-56, 1990.

BAUMHEFNER, R.W.; TOURTELLOTTE, W.W.; SYNDULKO, K.; STAUTGAITIS, A.; SHAPSNACK, P. – Multiple sclerosis intra-blood-brain-barrier IgG synthesis: effect of pulse intravenous and intrathecal corticosteroids. **Ital J Neurol Sci.** **10:** 19-32, 1989.

BAUMHEFNER, R.W.; TOURTELLOTTE, W.W.; SYNDULKO, K.; WALUCH, V.; ELLISON, G.W.; MEYERS, L.W.; COHEN, S.N.; OSBORNE, M.; SHASPSHACK, P.- Quantitative multiple sclerosis plaque assesment with magnetic ressonance imaging. **Arch Neurol.** **47:** 19-26, 1990.

BRASIL-NETO, J.P. - Evoked potentials in multiple sclerosis: recent experience at the Locomotor System Diseases Hospital. **Arq Neuropsiquiatr.** **49(2):**204-207, 1991.

CABALLERO, A.; ALVES-LEON, S.; PAPAIS-ALVARENGA, R.; FERNANDEZ, O.; NAVARRO, G.; ALONSO, A. - DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. **Tissue Antigens.** **54(5):**524-526, 1999.

CALLEGARO, D. – Esclerose múltipla: estudo de 103 casos. São Paulo, 1981. 98p. Tese de mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CALLEGARO, D. – Contribuição ao estudo clínico evolutivo da esclerose múltipla: análise de 120 pacientes. Thesis, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1989.

CALLEGARO, D.; LOLIO, C.A.; RADVANY, J.; TILBERY, C.P.; MENDONÇA, R.A.; MELO, A.C.P. -Prevalence of Multiple Sclerosis in the City of São Paulo, Brazil, in 1990. **Neuroepidemiology.** **11:**11-14, 1992.

CALLEGARO, D.; GOLDBAUM, M.; MORAIS, L.; TILBERY, C.P.; MOREIRA, M.A.; GABBAI, A.A.; SCAFF, M. - The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol Scand.** **104(4):** 208-213, 2001.

CAPUTO, D.; ZAFFARONE, M.; GUEZZI, A.; CAZZULLO, C.L. - Azathioprine reduces intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand.** **75:** 84-86, 1987.

CARSON D & SERPELL M. -Choosing the best needle for diagnostic lumbar puncture. **Neurology.** **47:** 33-37, 1996.

CAUDI, C.; ALLAUZEN, O.; BANCEL, J.; LATER, R. – Role of isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G in early biological assesment of multiple sclerosis. **Ann Biol Clin.** **2:**187-193, 2000.

CHOPRA, B.; ABRAHAM, R.; ABRAHAM, A. – CSF beta-1 globulin – a potential marker in differentiating multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: a preliminary study. **Neurlo India.** **50(1):** 41-44, 2002.

COHEN, O.; BIRAN, I.; STEINER, I. - Cerebrospinal fluid oligoclonal IgG bands in patients with spinal arteriovenous malformation and structural central nervous system lesions. **Arch Neurol.** **57(4):** 553-557, 2000.

COLE SR, BECK RW, MOKE PS, KAUFMAN DI, TOURTELLOTTE WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. **Neurology.** **51(3):**885-887, 1998.

COMI, G.; CANAL, N.; MARTNELLI, V.; MEDAGLINI, S. LOCATELLI, T.; TRIULZI, E.; DEL MASCHIO, A.; BANFI, G. – Comparison between magnetic resonance imaging and other techniques in 39 multiple sclerosis patients. **Rev neurol.** **57(1):** 44-47, 1987.

CONFAVREUX, C.; AIMARD, G.; DEVIC, M. – Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. **Brain.** **103:** 281-300, 1980.

DA COSTA, P.; YASUDA, C.L.; SCAGLIUSI, S.M.; DIAZ-BARDALES, B.M.; MACIEL, E.; DAMASCENO, B.P.; BLOTTA, M.H.; TILBERY, C.P.; SANTOS, L.M. - Pattern of cytokine secretion by peripheral blood cells of patients with multiple sclerosis in Brazil. **Mult Scler.** **6(5):**293-299, 2000.

DAPENA D, CASTILLO J, CORREDERA E, LEMA M, NOYA M. Biologic markers in multiple sclerosis (and II). Neurophysiologic and imaging correlations. **Neurologia.** **7(8):**216-222, 1992.

DASTIDAR, P.; HEINONEN, T.; LEHTIMAKI, T.; UKKONEN, M.; PELTOLA, J.; ERILA, T.; LAASONEN, E.; ELOVAARA, I. - Volumes of brain atrophy and plaques correlated with neurological disability in secondary progressive multiple sclerosis.: **J Neurol Sci.**165(1):36-42,1999.

DURELLI, L.; COCITO, D.; RICCIO, A.; BARILE, C.; BERGAMASCO, B.; BAGGIO, G.F.; PERLA, F.; DELSEDIME, M.; GUSMAROLI, G.; BERGANINI, L. – High-dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. **Neurol.** 36:238-243, 1986.

DURELLI, L.; POCCARDI, G.; CABALLO, R. – CD8⁺ high CD11 b⁺ low T cells (T supresor-effectors) in multiple sclerosis cerebrospinal fluid are increased during high dose corticosteroid treatment. **J Neuroimmunol** 31:221-228, 1991.

ESCALONA, P.R.; McDONALD, W.M.; DORAISWAMY, P.M.; BOYKO, O. B.; HUSAIN, O.B.; FIGIEL, G.S.; LASKOWITZ, D. ; ELLINWOOD, E.H. Jr.; KRISHNAN, K.R.; - In vivo stereological assesment of human cerebelar volume: effects of gender and age. **Am J Neuroradiol.** 12(5): 927-929, 1991.

FARLOW, M.R.; MARKAND, O.N.; EDWARDS, M.K.; STEVENS, J.C.; KOLAR, O.J. – Multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, evoked responses, and spinal fluid electrophoresis. **Neurology.** 36(6): 828-831, 1986.

FARLOW, M.R.; EDWARDS, M.K.; KOLAR, O.J.; STEVENS, J.C.; Yu, P.L. – Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: analysis of correlations to peripheral blood and spinal fluid abnormalities. **Neurology.** 37(9): 1527-30, 1987.

FELGENHAUER, K.; SCHADLICH, H.J.; NEKIC, M.; ACKERMANN, R. - Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? **J Neurol Sci.**, 71:291-299, 1985.

FERRANTE, P.; MANCUSO, R.; - Cerebrospinal fluid virological analysis in multiple sclerosis. In THOMPSON, E.J.; TROJANO, M.; LIVREA, P., ed. - **Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis.** Milan, Springer -Verlag, 1996. p.1-14.

FILIPPINI, G.; COMI, G.C.; COSI, V.; BEVILACQUA, L.; FERRARINI, M.; MARTINELLI, V.; BERGAMASCHI, R.; FILIPPI, M.; CITTERIO, A.; D'INCERTI, L.; CAMPI, A.; SBERNA, M.; RITI, F.; AVANZINI, G.; COLOMBO, N.; ZAPPOLI, F.; SCOTTI, N.; SAVOJARDO, M. - Sensitivities and predictive values of paraclinical tests of diagnosing multiple sclerosis. **J Neurol.** **241**: 132-137, 1994.

FISHER, E.; RUDICK, R.A.; CUTTER, G.; BAIER, M.; MILLER, D; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; MASS, M.K.; DOUGHERTY, D.S.; SIMONIAN, N.A. - Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. **Mult Scler.** **6(6)**: 373-377, 2000.

FREDERIKSEN, J.L. & SINDIC, C.J. - Intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG, and of free kappa and free lambda oligoclonal bands in acute monosymptomatic optic neuritis. Comparison with brain MRI. **Mult Scler.** **4(1)**: 22-26, 1998.

FREQUIN, S.T.; BARKHOF, F.; LAMERS, K.J.; HOMMES, O.R. - The effects of high-dose methylprednisolone on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid measurements in multiple sclerosis. **J Neuroimmunol.** **40(2-3)**: 265-272, 1992.

FREQUIN, S.T.; BARKHOF, F.; LAMERS, K.J.; HOMMES, O.R.; BORM, G.F. - CSF myelin basic protein, IgG and IgM levels in 101 MS patients before and after treatment with high dose intravenous methylprednisolone. **Acta Neurol Scand** **90**: 105-110, 1994.

GE, Y.; GROSSMANN, R.I.; UDUPA, J.K.; WEIL, L.; MANNON, L.J.; POLANSKY, M.; KOLSON, D. L. - Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. **Radiology.** **214(3)**: 665-670, 2000.

GHEZZI, A.; MARTINELLI, V.; TORRI, V.; ZAFFARONI, M.; RODEGHER, M.; COMI, G.; ZIBETTI, A.; CANAL, N. - Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. **J Neurol.** **246(9)**: 770-775, 1999.

GUERIT, J.M. & MONJE, ARGILES, A. - The sensitivity of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis. A comparison with magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol.** **70(3)**: 230-238, 1988.

- GIOVANNONI, G.; THOMPSON, E.J.; - The detection and significance of cerebrospinal fluid oligoclonal IgG. In THOMPSON, E.J.; TROJANO, M.; LIVREA. P.,ed. - **Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis**. Milan, Springer -Verlag, 1996.p.29-39.
- GIOVANNONI, G.; KIESEIER, B.; HARTNUNG, H.P. - Correlating immunological and magnetic resonance imaging markers of disease activity in multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. **64(supplement 1)**: S31-S36, 1998.
- GOLDBAUM, M.; MORAES, L.; CALLEGARO, C.F.; BRANDÃO. AR.; ADAMO,A.S.V.; CALLEGARO, D. - Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1997. **Arq Neuropsiquiatria**, **43** (suppl.4): 220, 1998.
- GREENBERG, J.O. - Neuroimaging of multiple sclerosis and related disorders. In:_____ - **Neuroimaging**. New York, Mcgraw-Hill, 1995. p. 479-502.
- GUNDERSEN, H.J.H.;JENSEN, E.B. – The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. **J Micros**. **147(3)**: 229-263.
- HOMMES, O.R.; LAMERS, K.J.B.; GEEL VAN, W.J.A. – Intrathecal IgG synthesis and IgG index after intensive and chronic immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. **Ann N Y Acad Sci** **436**: 410-417, 1985.
- HONIG, L.S.; SIDDHARTHAN, R.; SHEREMATA, W.A.; SHELDON, J.J.; SAZANT, A. – Multiple sclerosis: correlation of magnetic resonance imaging with cerebrospinal fluid findings. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. **51(2)**: 277-280, 1988.
- IZQUIERDO, G.; ANGULO, S.; GARCIA-MORENO, J.M.; GAMERO,M.A.; NAVARRO, G.; GATA, J.M.; RUIZ-PENA, J.L.; PARAMO, M.D. – Intrathecal synthesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. **Acta Neurol Scand**. **105(3)**: 158-163, 2002.
- JACOBS LD, KABA SE, MILLER CM, PRIORE RL, BROWNSCHIEDLE CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. **Ann Neurol** ,**41(3)**:392-8,1997.
- KAPPOS, L.; PFEUFFER, B.; STAEDT, D. ROHRBACH, E.; HEUN, R.; HAUBITZ, I.; KEIL, W. - Quantitative magnetic resonance imaging of the multiple sclerosis brain:localization rather than total volume of lesions correlates with cerebrospinal fluid level and visual evoked response abnormalities.**Ann Neurol**. **24**: 169, 1988.

KESHAVAN, M.S.; ANDERSON, S.; BECKWITH, C.; NASH, K.; PETTEGREW, J.W.; RANGA, K. KRISHNAN, R. – A comparison of stereology and segmentation techniques for volumetric measurements of lateral ventricles in magnetic resonance imaging. **Neuroimaging**. **61**: 53-60, 1995.

KESSELRING, Y. – Dianosis. In: __?__ - **Multiple Sclerosis**. Cambridge, Cambridge Univ Press, 1997.p 87-115.

KRISHNAN, K.R.; HUSAIN, M.M.; McDONALD, W.M.; DORAISWAMY, P.M.; FIGIEL, G.S.; BOYKO, O.B.; ELLINWOOD, E.H.; NEMEROFF, C.B. – In vivo streological assesment of caudate volume in man: effect of normal aging. **Life Sci**. **47(15)**: 1325-1329, 1990.

KUROIWA, Y.; IGATA, A.; ITAHARA, K.; KHOSHIGIMA, S.; TSUBAKI, T.; TOKOKURA, Y. – Nationwide survey of multiple sclerosis in japan: clinical analysis of 1084 cases. **Neurology**. **25**: 845-851, 1975.

KUROIWA, Y.; HUNG, T.P.; LANDSBOROUGH, D.; PARK, C.S.; SHINGAL, B.S. – Multiple sclerosis in Asia. **Neurology**. **27**: 188-192, 1977.

KURTZKE, J.F. – A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. **Neurology**. **5**: 37-47, 1955.

KURTZKE, J.F. – On the evaluation of disability in multiple sclerosis. **Neurology**. **11**: 686-694, 1961.

KURTZKE, J.F. – Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**. **33**:1444-1452, 1983.

KURTZKE, J.F. – Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. **Clin Microb Reviews**. **6(4)**: 382-427, 1993.

KURTZKE, J.F. – MS epidemiology world wide: one view of current status. **Acta neurol Scand**. **161**: 23-33, 1995.

LANA-PEIXOTO, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.I.- The risk of multiple sclerosis developing in patients with isolated idiopathic optic neuritis in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**. **49(4)**: 377-383, 1991.

LANA-PEIXOTO, M.A.; LANA-PEIXOTO, MIV. – Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? **Arq Neuropsiquiatr.** **50**: 119-125, 1992.

LANA-PEIXOTO, M.A. - Multiple sclerosis and positive Lyme serology. **Arq Neuropsiquiatr.** **52(4)**: 566-571, 1994.

LANCELLOTTI, C.L.; PASLAR, E.A.; D'ANDRETTA NETO, C.; ATRA, M.; TILBERY, C.P. - Multiple sclerosis: clinical and pathological study of a case. **Arq Neuropsiquiatr.** **47(4)**:455-460, 1989.

LEITE, A.C.C.B.; ANDRADE, C.; NOVIS, S. – Esclerose múltipla no Rio de Janeiro: apresentação de 51 casos. **Arq Neuropsiquiatr.** **48**: 66 A, suplemento, 1990.

LIEBSCH R, KORNHUBER ME, DIETL D, GRAFIN VON EINSIEDEL H, CONRAD B. Blood-CSF barrier integrity in multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand**, **94(6)**: 404-410, 1996.

LIGHT, K.; ROBERTS, N.; WHITHOUSE, G.H.; EDWARDS, R.H. – Unbiased and efficient estimation of bladder volume with MR imaging. **J Magn Reson Imaging.** **5(1)**: 33-41, 1995.

LIVRAMENTO, J.A.; MACHADO, L.R.; SPINA-FRANÇA, A. – Sinalização do líquido cefalorraquiano em doenças inflamatórias crônicas do sistema nervoso central. **Arq Neuropsiquiatr.** **44**: 351-358, 1986.

LIVREA, P.; TROJANO, M.; SIMONE, I.L.; ZIMATORE, G.B.; LAMONTANARA, G. - Intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis: Comparison between isoelectric focusing and quantitative estimation of cerebrospinal fluid IgG. **J Neurol.**, **224**:159-169, 1981.

LOSSEFF, N.A.; MILLER, D.H.; KIDD, D.; THOMPSON, A.J. - The predictive value of gadolinium enhancement for long term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis--preliminary results. **Mult Scler** **7(1)**:23-5, 2001.

LUBLIN, F.D. & REINGOLD, S.C. - Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of international survey. **Neurology.**, **46**:907-911, 1996.

LUCCHINETTE, C.F.; RODRIGUEZ, M. – The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion. **Mayo Clin Proc.** **72**: 665-778, 1997.

LUCCHINETTE, C.F.; BRUCK, W.; PARISI, J.; SCHEITHAUER, B.; RODRIGUEZ, M.; LASSMANN, H. – Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for pathogenesis of demyelination. **Ann Neurol.** **47**: 707-717, 2000.

LUXTON, R.W.; MCLEAN, B.N.; THOMPSON, E.J. - Isoelectric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal synthesis of IgG. **Clin Chim acta.**, **187**: 297-308, 1990.

LYNCH, S.G.& ROSE,J.W. - Multiple sclerosis. **Disease-a-Month.**, **42**:11-12, 1996.

MARCHIORI, P.E.; DOS REIS, M.; QUEVEDO, M.E.; CALLEGARO, D.; HIRATA, M.T.; SCAFF, M.; DE OLIVEIRA, R.M. - Cerebrospinal fluid and serum antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome and systemic lupus erythematosus. **Arq Neuropsiquiatr**, **48(4)**:465-468, 1990.

MARTINELLI, V.; COMI, G.; FILIPPI, M.; POGGI, A.; COLOMBO, B.; RODEGHER, M.; SCOTTI, G.; TRIULZI, F.; CANAL, N. - Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. **Acta Neurol Scand** **84(3)**:231-6,1991.

MCDONALD, W.I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN,, HARTUNG,, LUBLIN,F,D.,MCFARLANDH,F.,PATY,D,W.,POLMAN,C,H,,REINGOLDS,C,,SANDER G-WOLLHEIN, M., WILLIAM, S.,THOMPSON, A., NOORT, S., WEINSHENKERB,Y,, WOLLINSKI, J. – Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis? Guidelines from the international panel on the of multiple sclerosis.**Ann Neurol.**, **50** : 121-127, 2001.

McDONALD, W.M.; HUSAIN,M. DORISWAMY, P.M.; FIGIEL, G.; BOKYO, O.; KRISHNAN, K.R. – A magnetic resonance image study of age-related changes in human putamen nuclei. **Neuroreport.** **2(1)**: 57-60, 1991.

MCLEAN, B.N.; LUXTON, R.W.; THOMPSON, E.J. - A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG-index. **Brain.**, **113**:1269-1289, 1990.

MCLEAN, B.N.; ZEMAN, A.Z.; BARNES, D.; THOMPSON, E.J. - Patterns of blood-brain barrier impairment and clinical features in multiple sclerosis.**J Neurol Neurosurg Psychiatry.** **56(4)**: 356-360, 1993.

MIKI, Y.; GORSSMAN, R.I.; UDUPA, J.K.; VAN BUCHEM, M.A.; WEI, L.; PHILIPS, M.D.; PATEL, U.; MCGOWAN, J.C.; KOLSON, D.L. – Differences between relapsing-remitting multiple sclerosis as determined with quantitative MR imaging. **Radiology**. **210(3)**:769-774, 1999.

MILLER, D. - Spectrum of abnormalities in multiple sclerosis. In: MILLER, D.H.; KESSELRING, J.; MCDONALD, W.I.; PATY, D.W.; THOMPSON, A.J., ed. **Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis**. United Kingdom, Cambridge University Press, 1997. p.31-62.

MOREIRA, M.A.; FELIPE, E.; MENDES, M.F.; TILBERY, C.P. – Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. **Arq Neuropsiquiatr**. **58**: 460-466, 2000.

MULLER, F.A.; HANNY, P.E.; WICHMANN, W.; FIERZ, W. DURSTELER, M.R. _ Cerebrospinal fluid immunoglobulins and multiple sclerosis. Correspondence with magnetic resonance imaging and visually evoked potential changes. **Arch Neurol**. **46(4)**: 367-371, 1989.

OLIVEIRA, T.V.; GORZ-REINHARDT, A.M.; GRACIA, C.M.; BITTENCOURT, P.R.- Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**, **50(3)**:295-301, 1992.

OLIVEIRA, E.M.L.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.A.- Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 casos acompanhados no ambulatório de neurologia. UNIFESP-EPM. **Arq Neuropsiquiatr**. **57**: 51-55,1999.

PACHE, J.C.; ROBERTS, N.; VOCK, P.; ZIMMERMAN, A.; CRUZ ORIVE, L.M.; VERTICAL, L.M. – Sectioning and paralel C.T. scanning designs for stereology: application to human lung. **J. Micros**. **70**: 9-24, 1993.

PAOLILLO, A.; POZZILLI, C.; GASPERINI, C.; GIUGNI, E.; MAINERO, C.; GIULIANI, S.; TOMASSINI, V.; MILLEFIORINI, E.; BASTIANELLO, S. - Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. **J Neurol Sci**. **174(2)**:85-91, 2000.

PAPADOPOULOS, N.M.; McFARLIN, D.E.; PATRONAS, N.J.; McFARLAND, H.F.; COSTELLO, R. – A comparison between chemical analysis and magnetic resonance imaging with clinical diagnosis of multiple sclerosis. **Am J Clin Pathol.** **88(3):** 365-368, 1987.

PAPAIZ-ALVARENGA, R.M.; SANTOS, C.M.M.; COLIN,D.D. – Esclerose múltipla: influência do sexo e etnia no perfil clínico de 88 pacientes no município do Rio de Janeiro. **Rev. Bras Neurol.** **31:** 89-98, 1995.

PAPAI-ALVARENGA, R; ALVES-LEON, S.V.; CABALLERO, A.; ALONSO, A.; FERNANDEZ, O. – Haplótipo DR2 confere susceptibilidade a esclerose múltipla em pacientes brasileiros brancos. **Arq Neuropsiquiatr.** **58 (2):** p233 (suplemento II), 2000.

PAPAIZ-ALVARENGA, R.M.; ALVES-LEON, S.V.; MIRANDA-SANTOS,C.; TILBERY, C.; POSER,C.M.; ALVARENGA, H.; CARVALHO, A.; REGO, A.; MOTA, S.; SILVA, E.; GOMES, S.; PENNA, P.; NEGREIROS, M.; HOLANDER, C.; NOVIS, S.; COSTA, M.; SHOLER, M.; CANUTO, R.; BRANDÃO, C.; ALMEIDA, A.; SANTOS, M.; BARREIRA, A.; SOBRINHO, J.; COSTA, A.; ROCHA, M.; FRRRAZ,A.; LORENTI, M.; BARBOSA,J.; FERNANDEZ, J.; DAMASCENO, B.; QUAGLIATO, E.; MARCHIORI, T.; MACIEL, E.; ANDRADE-FILHO, A.; SOUZA, Y.; SOUZA, A.; TOSTA, E.; XIMENES, W.; PAULA, W.; OLIVEIRA, K.; MUNDIM, T.; BRUIM, V.; SOUZA, S.; DINIZ, D.; OLAVO, J.; SANTOS, E.; VEJA, M.; SANTOS, E.; FROTA, E.; SIQUEIRA, H.; SILVA, N.; ATAÍDE JR, L.; CARVALHO, V.; BRITO, L.; SANTOS, S.; SILVA, I.; LAURENTINO, S.; BARRETO, M.; COSTA, J.; BIANCHINI, O.; JARDIM, C.; BENDER, A.; RABOLINI,G.; TSUBOUCHI, M.; PAOLO, L.; ALMEIDA, S.; KAY, C.; TEIVE, H.; ARRUDA, W.; WERNECK, L.; COLIN,D.; COSTA, S.; LEITE, S.; FIQUENE, C. Características da esclerose múltipla no Brasil – projeto Atlântico Sul. **Arq Neuropsiquiatr.** **58:** p 233 (suplemento II), 2000.

PATY, D.W.; OGER, J.J.; KASTRUKOFF, L.F.; HASHIMOTO, S.A.; HOOGE, J.P.; EISEN, A.A.; EISEN, K.A.; PURVES, S.J.; LOW, M.D.; BRANDEJS, V. - MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. **Neurology.** **38(2):** 180-185, 1988.

PIERIG, R.; BELLIVEAU, J.; AMOURI, R.; MENARD, A.; RIEGER, F. – Association of a gliotoxic activity with active multiple sclerosis in US patients. **Cell mol biol.** **48(2):** 199-203, 2002.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, G.C.; JOHNSON, K.P.; SIBBLEY, W.A.; SILBERBERG, D.H.; TOURTELLOTTE, W.W. - New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol.**, **13:**227-231, 1983.

POSER, C.M. - Multiple Sclerosis : Diagnosis and treatment. **Med.Principles and Practice.**, **3:**1-16, 1992/1993.

PUCCIONI-SOHLER, M.; KITZE, B.; FELGENHAUER, K.; GRAEF, I.T.; LANGE, P.; NOVIS, S.; REIBER, H.; VAZ, B. - The value of CSF analysis for the differential diagnosis of HTLV-I associated myelopathy and multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr** **53(4):** 760-765, 1995.

PUCCIONI-SOHLER, M.; PASSERI, F.; OLIVEIRA, C.; BRANDÃO, C.O.; PAPAIZ-ALVARENGA, R - Multiple sclerosis in Brazil. Analysis of cerebrospinal fluid by standard methods. **Arq Neuropsiquiatr.** **57(4):**927-931, 1999.

PUCCIONI-SOHLER, M.; LAVRADO, F.P.; BASTOS, R.R.; BRANDAO, C.O.; PAPAIZ-ALVARENGA, R. - Multiple sclerosis: clinical and laboratorial correlation. **Arq Neuropsiquiatr.** **59(1):** 89-91, 2001.

REIBER, H.O.& LANGE, P. - Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum:sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain.**Clin Chem.**, **37:**1153-1160, 1991.

ROBERTS, N.; CRUZ-ORIVE, L.M.; REID, N.M.K.; BRODIE, D.A. –Unbiased estimation of human body composition by the cavaliere method using magnetic resonance imaging. **J Micros.** **171(3):** 239-253, 1993.

ROLAK, L.A.; BECK, R.W.; PATY, D.W.; TOURTELLOTTE, W.W.; WHITAKER, J.N.; RUDICK, R.A. - Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial.**Neurology.** **46(2):**368-372, 1996.

ROVARIS, M.; BARNES, D.; WOODROFE, N.; DU BOULAY, G.H.; THORPE, J.W.; THOMPSON, A.J.; MCDONALD, W.I.; MILLER, D.H. - Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *J Neurol* **243(7)**: 536-42, 1996.

RUDICK, R.A.; JACOBS, L.; KINKEL, P.R.; KINKEL, W.R. – Isolated idiopathic optic neuritis. Analysis of free kappa-light chains in cerebrospinal fluid and correlation with nuclear magnetic resonance findings. *Arch Neurol.*, **43(5)**: 456-458, 1986.

RUDICK, R.A.; COOKFAIR, D.L.; SIMONIAN, N.A.; RANSOHOFF, R.M.; RICHERT, J.R.; JACOBS, L.D.; HERNDON, R.M.; SALAZAR, A.M.; FISCHER, J.S.; GRANGER, C.V.; GOODKIN, D.E.; SIMON, J.H.; BARTOSZAK, D.M.; BOURDETTE, D.N.; BRAIMAN, J.; BROWNSCHIEDLE, C.M.; COATS, M.E.; COHAN, S.L.; DOUGHERTY, D.S.; KINKEL, R.P.; MASS, M.K.; MUNCHSAUER, F.E.; O'REILLY, K.; PRIORE, R.L.; WHITHAM, R.H. - Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *J Neuroimmunol* **93(1-2)**:8-14,1999.

RUMBACK, L.; WARTER, J.M.; MARESCAUX, C.; GOUNOT, D.; CHAMBRON, J.; COLLARD, M. – Multiple sclerosis diagnosis: magnetic resonance imaging compared with other paraclinical examinations. *Eur Neurol.* **27(2)**:92-96, 1987.

SALMAGGI, A.; NILANESE, C.; EOLI, M.; MANTIA la, L. NESPOLO, A.; DUFOUR, A. – Immunological monitoring and clinical evaluation in cyclophosphamide-treated progressive multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci.* **76**:305-312, 1994.

SELLEBJERG, F.; CHRISTIANSEN, M. - Qualitative assessment of intrathecal IgG synthesis by isoelectric focusing and immunodetection: interlaboratory reproducibility and interobserver agreement. *Scand J Clin Lab Invest* **56(2)**: 135-43,1996.

SHARRACK, B. & HUGHES, A.C. – Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, **135**: 1-9, 1996.

SHARIEF, M.K. & THOMPSON, E.J. - The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* **29(2)**:147-51,1991.

SHARIEF, M.K. & HENTGES, R. - Importance of intrathecal synthesis of IgD in multiple sclerosis. A combined clinical, immunologic, and magnetic resonance imaging study. **Arch Neurol** **48(10)**:1076-9,1991.

SHEDLAK, K.J.; RADTKE, R.A.; FRIEDMAN, A.H.; CRAIN, B.J.; BOKIO, O.; KRISHNAN, K.R. – Ipsilateral subcortical atrophy associated with temporal lobectomy. **Psychiatry res.** **54(3)**: 295-304, 1994.

SHIBASAKI, H.; McDONALD, W.I.; KUROIWA, Y. – Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. **J Neurol Sci.** **49**: 253-271, 1981.1981 .

SILBER, E.; SEMURA, Y.K.; GREGSON, N.A.; SHARIF, M.K. – Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. **Neurology.** **58(9)**: 1372-1381, 2002.

SINDERN, E.; HAAS, J.; STARK, E.; WURSTER, U. - Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. **Acta Neurol Scand.** **86(3)**:280-284, 1992.

SINDIC, C.J.M. – The proteins of the cerebrospinal fluid: clinical relevance of their analysis. **Neuroinfecção, 1998** , cap 28.cursos pré-congresso.

SINDIC, C.J.; VAN ANTWERPEN, M.P.; GOFFETTE, S. – The intrathecal humoral immune response: A laboratory analysis and clinical relevance. **Clin Chem Lab Med.** **39(4)**: 333-340, 2001.

SODERSTROM, M.; YA-PING, J.; HILLERT, J.; LINK, H. - Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings.**Neurology.** **50(3)**: 708-714,1998.

SOLA, P.; SCARPA, M.; FAGLIONI, P.; SORGATO, P.; MERELLI, E. -Diagnostic investigations in MS: which is the most sensitive? **Acta Neurol Scand.** **80(5)**:394-399, 1989.

SOUVERIJN, J.H.M.; SERRÉE, H.M.P.; PEET, R.; GRENZEBACH SMIT, W.; BRUYN, G.W. - Intrathecal immunoglobulin synthesis.Comparison of various formulae with the gold standard of isoelectric focusing. **J Neurol Sci.,** **102**:11-16. 1991.

STAUTGAITS, S.M.; SHAPACK, P.; MYERS, L.W.; ELLISON, G.W.; TOURTELLOTTE, W.W.; LEE, M.M. – Azathioprine and steroids are not more effective in decreasing multiple sclerosis intra-blood-brain-barrier IgG synthesis than steroids alone. **Ann Neurol.** **18**: 356-357, 1985.

STAUGAITIS, S.M.; SHAPSHACK, P.; TOURTELLOTTE, W.W.; LEE, M.M.;

REIBER, H.O. - Isoelectric focusing of unconcentrated cerebrospinal fluid: applications to ultrasensitive analysis of oligoclonal immunoglobulin G. **Electrophoresis.**, **6**: 287-91, 1985.

TEJADA, M.; SIMON, M.V.; ZANG, Y.C.; HONG, J.; RIVERA, V.M.; KILLIAN, J.M.; ZHANG, J.Z. – Detection of viral DNA and immune responses to the human herpesvirus 6 101-kilodalton virion protein in patients with multiple sclerosis and in controls. **J Virol.** **76(12)**: 6147-6154, 2002.

THOMPSON, E.J. - Cerebrospinal fluid. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.**, **59**:350-357, 1995.

THOMPSON, A.J.; POLMAN, C.H.; MILLER, D.H.; McDONALD, W.I.; BROCHET, B.; FILIPPI, M.; MONTALBAN, X.; De SÁ, J. – Primary progressive multiple sclerosis. **Brain.**, **120**: 1085-1096, 1997.

THOMPSON, E.J. – Normal blood-CSF barrier values. In:_____ - **CSF proteins. A biochemical approach.** Oxford, Elsevier, 1988. p. 87-98.

TILBERY, C.P.; GUIDUGLI-NETO, J. - Multiple sclerosis simulating cerebral tumor: report of a case with histopathological confirmation. **Arq Neuropsiquiatr.** **53(2)**: 302-306, 1995.

TILBERY, C.P.; FELIPE, E.; BALDAUF, C.M.; PERES, M.F.P. – Esclerose múltipla: análise clínica e evolutiva de 214 casos. **Arq Neuropsiquiatr.** **53**: 203-207, 1995.

TINTORÉ, M.; ROVIRA, A. MARTINEZ, M. – Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. **Am. J. Neuroradiol.**, **21**: 702-706, 2000.

TOURTELLOTTE, W.W.; STAUTGAITIS, S.M.; WALSH, M.J.; SHAPSHAK, P.; BAUMHEFNER, R.W.; POTVIN, A.R.; SYNDULKO, K. - The basis of intra-blood-brain-barrier IgG synthesis. **Ann Neurol**,**17**:21-27, 1985.

TRUYEN, L.; VAN WAESBERGHE, J.H.; VAN WALDERVEEN, M.A.; VAN OOSTEN, B.W.; POLMAN, C.H.; HOMMES, O.R.; ADER, H.J.; BARKHOF, F. - Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. **Neurology**. **47(6)**:1469-1476, 1996.

TUMANI, H.; TOURTELLOTTE, W.W.; PETER, J.B.; FELGENHAUER, K. - Acute optic neuritis:combined immunological and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. **J Neurol Sci**.**155**:44-49, 1998.

TUMAS, V.; SAKAMOTO, A.C. - Abnormalities of pattern reversal evoked visual potential in patients with defined multiple sclerosis. **Arq Neuropsiquiatr**. **53(4)**:743-748, 1995.

UITDEHAAG, B.M.J.; NILLESEN, W.M.; HOMMES, O.R. – Long lasting effects of cyclophosphamide on lymphocytes in peripheral blood and spinal fluid. **Acta Neurol Scand**. **79**:12-17, 1989.

ULHENBROCK, D.; HERBE, E.; HAUPTS, M. – Relationship of nuclear magnetic resonance examinations to clinical data, cerebrospinal fluid and visual evoked potentials in multiple sclerosis. **Neurosurg Rev**. **10(3)**: 201-208, 1987.

UHLENBROCK, D.; SEIDEL,D.; GEHLEN, W.; BEYER, H.K.; HAAN, J.; DICKMANN, E.; ZEIT, T.; HERBE, E. – MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF and visual evoked potentials findings. **AJNR Am J Neuroradiol**.**9(1)**: 59-67, 1988.

VAN WALDERVEEN, M.A.; LYCKLAMA, A.; NIJEHOLT, G.J.; ADER, H.J.; JONGEN, P.J.; POLMAN, C.H.; CASTELIJNS, J.A.; BARKHOF, F. - Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. **Arch Neurol** **58(1)**:76-78, 2001.

VERGANI, M.I.; REIMAO, R.; SILVA, A.M.; MUSKAT, M.; ESPOSITO, S.; DIAMENT, A. - Multiple sclerosis with early childhood onset. A case report. **Arq Neuropsiquiatr.** **46(2):**195-197,1988.

VILAR, L.M.; MASJUAN, J.; GONZALEZ-PORQUE, P.; PLAZA, J.; SADABA, M.C.; ROLDAN, E.; BOOTELLO, A.; ALVAREZ-CERMENO, J.C. – Intrathecal IgG sintesis in neurologia diseases: relationship with disability in multiple sclerosis. **Neurology.** **58(5):** 824-826, 2002.

WANG, H.Y.; MATSUI, M.; SAIDA, T.; - Immunological disturbances in the central nervous system linked to MRI findings in multiple sclerosis. **J Neuroimmunol.** **125(1-2):** 49-54, 2002.

WARREN, K.G.; CATZ, I.; JEFFREY, V.M.; CARROL, D.J. – Effect of methylprednisolone on CSF IgG parameters, myelin basic protein and anti-myelin basic protein in multiple sclerosis exacerbations. **Can J Neurol Sci.** **13:** 25-30, 1986.

WEINSHENKER, B.V.; BASS, B.; RICE, G.P.A.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. **Brain.,** **112:** 133-146, 1989.

WEINER, H.L.; GUTTMANN, C.R.; KHOURY, S.J.; ORAV, E.J.; HOHOL, M.J.; KIKINIS, R.; JOLESZ, F.A. - Serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: correlation with attacks, disability, and disease stage. **J Neuroimmunol.** **104(2):** 164-73,2000.

WHITAKER, J.N. & BENVENISTE, E.N. - Cerebrospinal fluid. In: COOK, S.D. ed. **Handbook of multiple sclerosis.** New York, Marcel Decker, 1996. p.295-316.

WILSON, M.; MORGAN, P.S.; LIN, X.; TURNER, B.P.; BLUMHARDT, L.D. - Quantitative diffusion weighted magnetic resonance imaging, cerebral atrophy, and disability in multiple sclerosis.: **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **70(3):**318-322, 2001.

WINGERCHUK, D.M.; NOSEWORTHY, J.H.; WEINSHENKER, B.G. – Clinical outcome measures and rating scales in multiple sclerosis trials. **Mayo clin proc.,** **72:** 1070-1079, 1997.



ANEXOS

Anexo 1 - Dados clínicos e liquor de 71 pacientes.

NÚMERO	NOME	HC	DATA	EDSS	FORMA	COR	DURACAC	IDADE	LEUC	INDICE	QIG	QALB	SÍNTESE*	BANDAS
1	MAMR	5438783	18.8.97	6,0	2	1	25	50	1,00	0,79	3,03	3,84	2,70	2
2	EPM	3772886	24.4.97	3,5	1	3	5	23	7,66	0,75	3,00	4,01	1,50	2
3	CAS	2108909	10.4.97	3,5	1	1	5	40	1,00	0,48	1,56	3,27	3,40	1
4	CRB	4905062	30.6.97	2,5	1	1	8	25	2,00	2,24	4,54	2,03	1,90	1
5	LP	4694897	17.4.97	6,0	2	1	28	50	8,33	1,27	5,18	4,08	12,40	2
6	GGRG	5714020	7.11.96	4,0	1	1	2	53	0,33	0,98	3,68	3,76	6,50	1
7	SFPS	2832887	8.5.97	3,5	1	3	6	34	11,66	0,29	0,95	3,22	(6,80)	1
8	SBL	5638884	24.4.97	5,0	1	3	12	23	13,33	0,71	0,99	1,40	2,20	3
9	DSM	5295331	25.9.96	8,5	1	2	5	26	8,00	1,10	15,40	14,00	54,90	2
10	NCB	5717878	20.2.97	3,5	3	3	8	45	1,00	0,53	2,21	4,18	11,90	2
11	SMS	5186291	20.2.97	6,0	1	1	12	37	2,00	0,74	2,32	3,14	0,80	2
12	MCA	4757922	7.6.97	2,5	1	3	3	47	8,33	1,88	8,17	4,35	22,20	1
13	RBM	4962684	24.4.97	3,5	1	1	5	37	3,00	1,64	5,21	3,18	11,60	2
14	MMBC	5769716	24.4.97	1,5	1	1	12	39	1,33	1,45	3,75	2,59	11,80	1
15	MRM	5723421	17.4.97	6,5	1	1	2	26	16,00	1,30	6,64	5,11	19,01	2
16	AEORM	5723421	6.5.97	8,5	1	3	4	15	1,33	0,40	2,06	5,15	1,25	2
17	EF	5795977	9.6.97	1,0	1	1	7	28	0,66	0,56	3,58	6,40	0,17	2
18	MLC	3951628	24.2.97	3,5	1	1	7	24	6,00	1,88	5,64	3,00	12,3	1
19	FMT	3795456	28.4.97	1,0	1	2	1	18	1,60	0,45	1,56	3,48	(4,75)	2
20	CAL	4972540	24.2.97	6,0	2	1	21	51	0,33	0,50	1,75	3,50	2,32	2
21	EDS	3294000	10.3.97	6,5	3	2	8	28	28,00	3,70	18,57	5,02	89,23	2
22	MIC	5796000	23.1.97	3,5	1	1	1	33	2,33	2,41	6,19	2,57	12,12	1
23	JLA	5842031	3.3.97	6,0	2	1	5	36	3,00	0,61	2,19	3,60	0,73	1
24	MLGR	4187975	17.3.97	7,0	3	1	3	54	3,00	1,40	4,34	3,10	15,13	1
25	FDGP	3872143	24.4.97	2,0	1	3	6	38	4,33	1,69	5,20	3,08	11,62	1
26	IMD	4923791	30.6.97	4,5	2	1	13	48	3,00	0,77	4,75	6,17	(2,00)	1
27	MMGV	3610852	4.6.97	6,0	1	1	6	40	9,60	0,77	4,95	6,43	9,70	1
28	SAR	5877800	7.4.96	7,5	1	2	3	32	46,33	1,40	9,50	6,79	27,20	1
29	DTB	1233113	24.4.97	6,0	1	1	10	38	3,66	1,63	10,90	6,69	0,45	1
30	JAS	5869855	13.9.97	6,5	1	2	2	31	5,33	0,80	3,90	4,88	19,80	3
31	SMSV	5920451	5.5.97	2,0	1	3	8	28	7,66	0,72	2,24	3,12	0,50	2
32	DS	4101337	29.4.97	8,0	1	2	5	23	4,00	0,51	4,38	8,59	0,70	1
33	VMG	5903546	5.5.97	2,0	1	1	6	36	2,33	0,76	2,71	3,57	0,70	1
34	EHS	4066181	9.6.97	6,5	1	1	12	31	6,66	2,03	6,59	3,25	18,10	2
35	MRCM	3491012	19.5.97	6,5	3	2	12	37	3,66	1,34	4,67	3,49	17,50	2
36	AFO	5522447	2.12.97	1,0	1	3	1	16	7,33	0,80	5,40	6,76	12,30	3
37	RMB	1223184	26.5.97	7,5	1	1	18	37	3,00	0,88	5,91	6,72	9,20	2
38	MGSM	4066181	9.6.97	2,5	1	2	4	47	1,33	1,12	3,34	2,99	0,50	1
39	SSJ	1385409	17.6.97	7,5	1	2	11	35	0,30	0,87	2,72	3,13	8,70	1
40	IFRM	3333846	23.6.97	3,5	1	1	6	41	1,66	0,58	2,37	4,10	(1,70)	1
41	IAP	3974248	23.6.97	8,0	1	3	4	56	6,00	0,70	5,43	7,76	4,90	3
42	MCSC	500887	23.6.97	7,5	3	1	8	40	2,33	0,64	5,22	8,16	10,70	1
43	NFPS	604260	18.8.97	8,5	1	3	21	44	1,00	0,71	4,25	5,98	7,00	2
44	RAM	5957468	17.6.97	2,5	1	3	2	21	8,66	0,80	3,84	4,80	7,30	1
45	MBS	5983683	11.8.97	2,5	1	3	2	33	1,00	0,38	1,22	3,23	4,00	1
46	MCGF	6106399	22.9.97	8,5	3	1	16	52	5,00	2,13	21,30	10,00	23,70	1
47	EABB	6070449	26.8.97	5,5	1	1	37	58	3,00	0,45	3,04	6,77	(5,90)	2
48	PCMS	6115304	20.9.97	3,5	1	1	1	29	4,00	0,34	0,50	1,29	(1,10)	3
49	NLB	5333749	27.10.97	6,0	3	2	3	48	1,00	0,66	1,93	2,93	(1,80)	2
50	JBTC	3839042	3.11.97	2,5	1	1	12	37	3,00	0,75	2,51	3,35	1,24	1
51	JSL	6190091	15.1.98	1,5	1	1	6	38	13,00	2,30	6,60	2,87	24,30	1
52	PADJ	3588588	19.5.98	3,5	3	1	5	43	1,00	0,60	2,52	4,21	0,90	2
53	AMF	3795456	26.1.98	7,0	1	1	6	55	10,00	0,55	5,72	10,40	1,60	1
54	ICR	6093346	20.11.97	3,5	3	1	8	54	3,00	0,45	1,92	4,27	(6,00)	1
55	MCAS	6042931	9.2.98	3,0	1	1	4	39	4,00	1,12	7,38	6,59	17,40	1
56	SMFO	6275295	16.2.98	3,5	1	1	13	35	3,00	1,15	5,14	4,47	8,10	2
57	SMGI	6304793	16.3.98	3,0	1	1	2	43	1,00	0,55	3,45	6,29	0,20	1
58	MBM	6252054	6.4.98	2,5	1	1	4	45	2,00	0,38	1,72	4,54	(7,80)	1
59	AMO	5803675	15.6.98	7,5	3	1	5	41	7,00	2,70	52,12	6,77	395,00	3
60	APRT	6417423	15.6.98	0,0	1	1	2	26	9,00	0,79	2,13	2,70	0,70	1
61	PCV	6426410	6.7.98	2,5	1	1	5	28	6,00	0,74	2,31	3,13	0,60	1
62	JSGA	6474613	4.8.98	1,0	1	3	1	21	7,00	0,60	2,27	3,79	(1,00)	2
63	AZM	5929100	13.8.98	2,0	1	1	2	18	3,00	0,61	3,61	5,93	1,44	1
64	ICOR	6088117	8.9.97	5,5	1	1	9	28	1,00	0,43	1,52	3,55	(1,20)	1
65	JBGF	6465567	10.11.96	6,0	1	1	2	47	13,00	0,63	6,48	10,29	8,46	2
66	PJP	6262086	4.2.98	3,5	1	1	4	41	1,00	1,20	6,60	5,50	5,10	1
67	ASEM	6474281	12.8.98	2,0	1	1	4	30	2,00	1,11	3,35	3,02	7,20	2
68	MLSC	2984450		6,0	3	3	14	48	4,00	1,54	5,63	3,66	18,50	1
69	NNAO	4850132	10.4.97	6,0	1	1	15	38	51,55	1,85	14,04	7,59	63,70	1
70	RMSA	5992802	05.6.98	8,0	2	1	20	41	9,33	0,95	4,79	5,05	8,70	2
71	AAM	5322019	1.7.97	5,5	1	3	2	49	7,00	0,59	1,87	3,18	(1,50)	1

anexo 2 - dados clínicos, liquor, áreas e volumes estimados em FLAIR.

NUMER	NOME	HC	DATA	HURACA	IDADE	EDSS	FORMA	COR	LEUC	INDICE	QALB	
1	MAMR		5438783	18.8.97	25	50	6,0	2	1,00	0,79	3,84	
2	EPM		3772886	24.4.97	5	23	3,5	1	3	7,66	0,75	4,01
3	CAS		2108909	10.4.97	5	40	3,5	1	1	1,00	0,48	3,27
4	CRB		4905062	30.6.97	8	25	2,5	1	1	2,00	2,24	2,03
5	LP		4694897	17.4.97	28	50	6,0	2	1	8,33	1,27	4,08
6	GGRG		5714020	7.11.96	2	33	4,0	1	1	0,33	0,98	3,76
7	SFPS		2832887	8.5.97	6	34	3,5	1	3	11,66	0,29	3,22
9	DSM		5295331	25.9.96	5	26	8,5	1	2	8,00	1,10	14,00
10	NCB		5717878	20.2.97	8	45	3,5	3	3	1,00	0,53	4,18
11	SMS		5186291	20.2.97	12	37	6,0	1	1	2,00	0,74	3,14
12	MCA		4757922	7.6.97	3	47	2,5	1	3	8,33	1,88	4,35
13	RBM		4962684	24.4.97	5	37	3,5	1	1	3,00	1,64	3,18
14	MMBC		5769716	24.4.97	12	39	1,5	1	1	1,33	1,45	2,59
15	MRM		5723421	17.4.97	2	26	6,5	1	1	16,00	1,30	5,11
16	AEORM		5723421	6.5.97	4	15	8,5	1	3	1,33	0,40	5,15
17	EF		5795977	9.6.97	7	28	1,0	1	1	0,66	0,56	6,40
18	MLC		3951628	24.2.97	7	24	3,5	1	1	6,00	1,88	3,00
19	FMT		3795456	28.4.97	1	18	1,0	1	2	1,60	0,45	3,48
21	EDS		3294000	10.3.97	8	28	6,5	3	2	28,00	3,70	5,02
22	MIC		5796000	23.1.97	1	33	3,5	1	1	2,33	2,41	2,57
23	JLA		5842031	3.3.97	5	36	6,0	2	1	3,00	0,61	3,60
24	MLGR		4187975	17.3.97	3	54	7,0	3	1	3,00	1,40	3,10
25	FDGP		3872143	24.4.97	6	38	2,0	1	3	4,33	1,69	3,08
26	LMD		4923791	30.6.97	13	48	4,5	2	1	3,00	0,77	6,17
27	MMGV		3610852	4.6.97	6	40	6,0	1	1	9,60	0,77	6,43
28	SAR		5877800	7.4.96	3	32	7,5	1	2	46,33	1,40	6,79
29	DTB		1233113	24.4.97	10	38	6,0	1	1	3,66	1,63	6,69
30	JAS		5869855	13.9.97	2	31	6,5	1	2	5,33	0,80	4,88
32	DS		4101337	29.4.97	5	23	8,0	1	2	4,00	0,51	8,59
33	VMG		5903546	5.5.97	6	36	2,0	1	1	2,33	0,76	3,57
34	EHS		4066181	9.6.97	12	31	6,5	1	1	6,66	2,03	3,25
35	MRCM		3491012	19.5.97	12	37	6,5	3	2	3,66	1,34	3,49
36	AFO		5522447	2.12.97	1	16	1,0	1	3	7,33	0,80	6,76
37	RMB		1223184	26.5.97	18	37	7,5	1	1	3,00	0,88	6,72
38	MGSM		4066181	9.6.97	4	47	2,5	1	2	1,33	1,12	2,99
39	SSJ		1385409	17.6.97	11	35	7,5	1	2	0,30	0,87	3,13
40	LFM		3333846	23.6.97	6	41	3,5	1	1	1,66	0,58	4,10
41	IAP		3974248	23.6.97	4	56	8,0	1	3	6,00	0,70	7,76
42	MCSC		5000887	23.6.97	8	40	7,5	3	1	2,33	0,64	8,16
43	NFFS		6044260	18.8.97	21	44	8,5	1	3	1,00	0,71	5,98
44	RAM		5957468	17.6.97	2	21	2,5	1	3	8,66	0,80	4,80
46	MCGF		6106399	22.9.97	16	52	8,5	3	1	5,00	2,13	10,00
47	EABB		6070449	26.8.97	37	58	5,5	1	1	3,00	0,45	6,77
48	PCMS		6115304	20.9.97	1	29	3,5	1	1	4,00	0,34	1,29
49	NLB		5333749	27.10.97	3	48	6,0	3	2	1,00	0,66	2,93
50	JBTC		3839042	3.11.97	12	37	2,5	1	1	3,00	0,75	3,35
51	JSL		6190091	15.1.98	6	38	1,5	1	1	13,00	2,30	2,87
53	AMF		3795456	26.1.98	6	55	7,0	1	1	10,00	0,55	10,40
58	MCAS		6042931	9.2.98	4	39	3,0	1	1	4,00	1,12	6,59
56	SMFO		6275295	16.2.98	13	35	3,5	1	1	3,00	1,15	4,47
57	SMGI		6304793	16.3.98	2	43	3,0	1	1	1,00	0,55	6,29
58	MBM		6262054	6.4.98	4	45	2,5	1	1	2,00	0,38	4,54
59	AMO		5803675	15.6.98	5	41	7,5	3	1	7,00	7,70	6,77
60	APRT		6417423	15.6.98	2	26	0,0	1	1	9,00	0,79	2,70
61	PCV		6426410	6.7.98	5	28	2,5	1	1	6,00	0,74	3,13
62	JSGA		6474613	4.8.98	1	21	1,0	1	3	7,00	0,60	3,79
65	JBGF		6465567	10.11.96	2	47	6,0	1	1	13,00	0,63	10,29
66	PPP		6262086	4.2.98	4	41	3,5	1	1	1,00	1,20	5,50
67	ASEBM		6474281	12.8.98	4	30	2,0	1	1	2,00	1,11	3,02
68	MLSC		2984450		14	48	6,0	3	3	4,00	1,54	3,66
69	NNAO		4850132	10.4.97	15	38	6,0	1	1	51,55	1,85	7,59
70	RMSA		5992802	05.6.98	20	41	8,0	2	1	9,33	0,95	5,05

Continuação do anexo 2 - Dados clínicos, liquor, áreas e volumes em FLAIR.

SINTESE*	BANDAS	AFLAIR	VOLFLAIR
2,70	2	28,0	42,0
1,50	2	32,0	52,0
3,40	1	133,0	100,0
1,90	1	80,0	30,0
12,40	2	45,0	18,0
6,50	1	114,0	53,0
(6,80)	1	0,0	3,0
54,90	2	52,0	26,0
11,90	2	16,6	37,0
0,80	2	68,0	46,0
22,20	1	55,0	26,0
11,60	2	46,0	35,0
11,80	1	40,0	60,0
19,01	2	71,0	59,0
1,25	2	87,0	128,0
0,17	2	110,0	49,0
12,30	1	66,0	107,0
(4,75)	2	10,5	116,0
89,23	2	102,0	84,0
12,12	1	30,0	55,0
0,73	1	17,1	15,0
15,13	1	13,5	82,0
11,62	1	4,5	43,0
(2,00)	1	114,0	50,0
9,70	1	17,4	40,0
27,20	1	37,5	78,0
0,45	1	60,0	45,0
19,80	3	37,5	89,0
0,70	1	72,0	70,0
0,70	1	168,0	193,0
18,10	2	127,0	98,0
17,50	2	120,0	177,0
12,30	3	118,0	103,0
9,20	2	229,0	271,0
0,50	1	32,0	101,0
8,70	1	147,0	207,0
(1,70)	1	37,0	48,0
4,90	3	66,0	87,0
10,70	1	109,0	92,0
7,00	2	106,0	172,0
7,30	1	37,0	136,0
23,70	1	134,0	69,0
(5,90)	2	112,0	83,0
(1,10)	3	60,0	62,0
(1,80)	2	2,0	6,0
1,24	1	140,0	152,0
24,30	1	88,0	77,0
1,60	1	67,0	57,0
17,40	1	79,0	90,0
8,10	2	19,0	151,0
0,20	1	103,0	71,0
(7,80)	1	6,0	34,0
395,00	3	70,0	138,0
0,70	1	22,5	105,0
0,60	1	12,0	115,0
(1,00)	2	7,5	95,0
8,46	2	96,0	69,0
5,10	1	9,0	139,0
7,20	2	76,5	62,0
18,50	1	73,5	93,0
63,70	1	73,5	119,0
8,70	2	39,0	118,0

Anexo 3- Dados clínicos, líquor, áreas e volumes estimados em FLAIR e T1.

NUMERO	NOME	HC	DATA	DURACAO	IDADE	EDSS	FORMA	COR	LEUC
1	MAMR	5438783	18.8.97	25	50	6,0	2	1	1,00
2	EPM	3772886	24.4.97	5	23	3,5	1	3	7,66
3	CAS	2108909	10.4.97	5	40	3,5	1	1	1,00
4	CRB	4905062	30.6.97	8	25	2,5	1	1	2,00
5	LP	4694897	17.4.97	28	50	6,0	2	1	8,33
6	GGRG	5714020	7.11.96	2	33	4,0	1	1	0,33
9	DSM	5295331	25.9.96	5	26	8,5	1	2	8,00
10	NCB	5717878	20.2.97	8	45	3,5	3	3	1,00
11	SMS	5186291	20.2.97	12	37	6,0	1	1	2,00
12	MCA	4757922	7.6.97	3	47	2,5	1	3	8,33
13	RBM	4962684	24.4.97	5	37	3,5	1	1	3,00
14	MMBC	5769716	24.4.97	12	39	1,5	1	1	1,33
15	MRM	5723421	17.4.97	2	26	6,5	1	1	16,00
16	AEORM	5723421	6.5.97	4	15	8,5	1	3	1,33
18	MLC	3951628	24.2.97	7	24	3,5	1	1	6,00
19	FMT	3795456	28.4.97	1	18	1,0	1	2	1,60
21	EDS	3294000	10.3.97	8	28	6,5	3	2	28,00
22	MIC	5796000	23.1.97	1	33	3,5	1	1	2,33
23	JLA	5842031	3.3.97	5	36	6,0	2	1	3,00
24	MLGR	4187975	17.3.97	3	54	7,0	3	1	3,00
25	FDGP	3872143	24.4.97	6	38	2,0	1	3	4,33
26	LMD	4923791	30.6.97	13	48	4,5	2	1	3,00
27	MMGV	3610852	4.6.97	6	40	6,0	1	1	9,60
28	SAR	5877800	7.4.96	3	32	7,5	1	2	46,33
29	DTB	1233113	24.4.97	10	38	6,0	1	1	3,66
30	JAS	5869855	13.9.97	2	31	6,5	1	2	5,33
32	DS	4101337	29.4.97	5	23	8,0	1	2	4,00
33	VMG	5903546	5.5.97	6	36	2,0	1	1	2,33
34	EHS	4066181	9.6.97	12	31	6,5	1	1	6,66
35	MRCM	3491012	19.5.97	12	37	6,5	3	2	3,66
36	AFO	5522447	2.12.97	1	16	1,0	1	3	7,33
37	RMB	1223184	26.5.97	18	37	7,5	1	1	3,00
38	MGSM	4066181	9.6.97	4	47	2,5	1	2	1,33
39	SSJ	1385409	17.6.97	11	35	7,5	1	2	0,30
40	LFRM	3333846	23.6.97	6	41	3,5	1	1	1,66
41	IAP	3974248	23.6.97	4	56	8,0	1	3	6,00
42	MCSC	5000887	23.6.97	8	40	7,5	3	1	2,33
43	NFPS	6044260	18.8.97	21	44	8,5	1	3	1,00
44	RAM	5957468	17.6.97	2	21	2,5	1	3	8,66
46	MCGF	6106399	22.9.97	16	52	8,5	3	1	5,00
47	EABB	6070449	26.8.97	37	58	5,5	1	1	3,00
48	PCMS	6115304	20.9.97	1	29	3,5	1	1	4,00
49	NLB	5333749	27.10.97	3	48	6,0	3	2	1,00
50	JBTC	3839042	3.11.97	12	37	2,5	1	1	3,00
51	JSL	6190091	15.1.98	6	38	1,5	1	1	13,00
53	AMF	3795456	26.1.98	6	55	7,0	1	1	10,00
55	MCAS	6042931	9.2.98	4	39	3,0	1	1	4,00
57	SMGI	6304793	16.3.98	2	43	3,0	1	1	1,00
58	MBM	6262054	6.4.98	4	45	2,5	1	1	2,00
59	AMO	5803675	15.6.98	5	41	7,5	3	1	7,00
62	JSGA	6474613	4.8.98	1	21	1,0	1	3	7,00
65	JBGF	6465567	10.11.96	2	47	6,0	1	1	13,00
67	ASBM	6474281	12.8.98	4	30	2,0	1	1	2,00
68	MLSC	2984450	5.3.97	14	48	6,0	3	3	4,00
69	NNAO	4850132	10.4.97	15	38	6,0	1	1	51,55
70	RMSA	5992802	05.6.98	20	41	8,0	2	1	9,33

Continuação do anexo 3 - Dados clínicos, líquido, áreas e volumes estimados em FLAIR e T1.

INDICE	QALB	SINTESE	BANDAS	AFLAIR	VOLFLAIR	AREATI	VOLT1
0,79	3,84	2,70	2	28,00	42,00	17,00	6,00
0,75	4,01	1,50	2	32,00	52,00	0,00	6,00
0,48	3,27	3,40	1	133,00	100,00	25,00	20,00
2,24	2,03	1,90	1	80,00	30,00	19,00	32,00
1,27	4,08	12,40	2	45,00	18,00	6,00	11,00
0,98	3,76	6,50	1	114,00	53,00	15,00	17,00
1,10	14,00	54,90	2	52,00	26,00	15,00	16,00
0,53	4,18	11,90	2	16,60	37,00	0,00	6,00
0,74	3,14	0,80	2	68,00	46,00	8,00	14,00
1,88	4,35	22,20	1	55,00	26,00	1,00	5,00
1,64	3,18	11,60	2	46,00	35,00	6,00	10,00
1,45	2,59	11,80	1	40,00	60,00	7,00	6,00
1,30	5,11	19,01	2	71,00	59,00	3,00	6,00
0,40	5,15	1,25	2	87,00	128,00	11,00	22,00
1,88	3,00	12,3	1	66,00	107,00	0,00	13,00
0,45	3,48	(4,75)	2	10,50	116,00	2,00	38,00
3,70	5,02	89,23	2	102,00	84,00	30,00	38,00
2,41	2,57	12,12	1	30,00	55,00	4,00	16,00
0,61	3,60	0,73	1	17,10	15,00	7,00	8,00
1,40	3,10	15,13	1	13,50	82,00	3,00	22,00
1,69	3,08	11,62	1	4,50	43,00	0,00	3,00
0,77	6,17	(2,00)	1	114,00	50,00	15,00	16,00
0,77	6,43	9,70	1	17,40	40,00	9,00	14,00
1,40	6,79	27,20	1	37,50	78,00	9,00	30,00
1,63	6,69	0,45	1	60,00	45,00	33,00	45,00
0,80	4,88	19,80	3	37,50	89,00	12,00	28,00
0,51	8,59	0,70	1	72,00	70,00	59,00	61,00
0,76	3,57	0,70	1	168,00	193,00	5,00	15,00
2,03	3,25	18,10	2	127,00	98,00	42,00	65,00
1,34	3,49	17,50	2	120,00	177,00	0,00	30,00
0,80	6,76	12,30	3	118,00	103,00	3,00	2,00
0,88	6,72	9,20	2	229,00	271,00	78,00	94,00
1,12	2,99	0,50	1	32,00	101,00	0,00	1,00
0,87	3,13	8,70	1	147,00	207,00	0,00	10,00
0,58	4,10	(1,70)	1	37,00	48,00	4,00	30,00
0,70	7,76	4,90	3	66,00	87,00	1,00	2,00
0,64	8,16	10,70	1	109,00	92,00	59,00	71,00
0,71	5,98	7,00	2	106,00	172,00	43,00	110,00
0,80	4,80	7,30	1	37,00	136,00	16,00	18,00
2,13	10,00	23,70	1	134,00	69,00	32,00	40,00
0,45	6,77	(5,90)	2	112,00	83,00	45,00	51,00
0,34	1,29	(1,10)	3	60,00	62,00	0,00	5,00
0,66	2,93	(1,80)	2	2,00	6,00	0,00	2,00
0,75	3,35	1,24	1	140,00	152,00	0,00	5,00
2,30	2,87	24,30	1	88,00	77,00	5,00	6,00
0,55	10,40	1,60	1	67,00	57,00	35,00	41,00
1,12	6,59	17,40	1	79,00	90,00	12,00	13,00
0,55	6,29	0,20	1	103,00	71,00	8,00	9,00
0,38	4,54	(7,80)	1	6,00	34,00	0,00	2,00
7,70	6,77	395,00	3	70,00	138,00	32,00	51,00
0,60	3,79	(1,00)	2	7,50	95,00	0,00	2,00
0,63	10,29	8,46	2	96,00	69,00	52,00	53,00
1,11	3,02	7,20	2	76,50	62,00	6,00	8,00
1,54	3,66	18,50	1	73,50	93,00	39,00	42,00
1,85	7,59	63,70	1	73,50	119,00	13,00	21,00
0,95	5,05	8,70	2	39,00	118,00	20,00	28,00

NUMER	NOME	HC	DATA	URAÇÃO	IDADE	EDSS	FORMA	COR	LEUC	INDICE	QALB	SÍNTESES	NO SC	AFLAIR	OLFLAIR	ÁREATI
2	EPM	3772886	24.4.97	5	23	3,5	1	3	7,66	0,75	4,01	1,50	2	32,00	52,00	0,00
3	CAS	2108909	10.4.97	5	40	3,5	1	1	1,00	0,48	3,27	3,40	1	133,00	100,00	25,00
6	GGRG	5714020	7.11.96	2	33	4,0	1	1	0,33	0,98	3,76	6,50	1	114,00	53,00	15,00
9	DSM	5295331	25.9.96	5	26	8,5	1	2	8,00	1,10	14,00	54,90	2	52,00	26,00	15,00
12	MCA	4757922	7.6.97	3	47	2,5	1	3	8,33	1,88	4,35	22,20	1	55,00	26,00	1,00
13	RBM	4962684	24.4.97	5	37	3,5	1	1	3,00	1,64	3,18	11,60	2	46,00	35,00	6,00
14	MMBC	5769716	24.4.97	12	39	1,5	1	1	1,33	1,45	2,59	11,80	1	40,00	60,00	7,00
15	MRM	5723421	17.4.97	2	26	6,5	1	1	16,00	1,30	5,11	19,01	2	71,00	59,00	3,00
21	EDS	3294000	10.3.97	8	28	6,5	3	2	28,00	3,70	5,02	89,23	2	102,00	84,00	30,00
22	MIC	5796000	23.1.97	1	33	3,5	1	1	2,33	2,41	2,57	12,12	1	30,00	55,00	4,00
24	MLGR	4187975	17.3.97	3	54	7,0	3	1	3,00	1,40	3,10	15,13	1	13,50	82,00	3,00
25	FDGP	3872143	24.4.97	6	38	2,0	1	3	4,33	1,69	3,08	11,62	1	4,50	43,00	0,00
27	MMGV	3610852	4.6.97	6	40	6,0	1	1	9,60	0,77	6,43	9,70	1	17,40	40,00	9,00
29	DTB	1233113	24.4.97	10	38	6,0	1	1	3,66	1,63	6,69	0,45	1	60,00	45,00	33,00
35	MRCM	3491012	19.5.97	12	37	6,5	3	2	3,66	1,34	3,49	17,50	2	120,00	177,00	0,00
40	LFM	3333846	23.6.97	6	41	3,5	1	1	1,66	0,58	4,10	(1,70)	1	37,00	48,00	4,00
43	NFPS	6044260	18.8.97	21	44	8,5	1	3	1,00	0,71	5,98	7,00	2	106,00	172,00	43,00
44	RAM	5957468	17.6.97	2	21	2,5	1	3	8,66	0,80	4,80	7,30	1	37,00	136,00	16,00
46	MCGF	6106399	22.9.97	16	52	8,5	3	1	5,00	2,13	10,00	23,70	1	134,00	69,00	32,00
48	PCMS	6115304	20.9.97	1	29	3,5	1	1	4,00	0,34	1,29	(1,10)	3	60,00	62,00	0,00
51	JSL	6190091	15.1.98	6	38	1,5	1	1	13,00	2,30	2,87	24,30	1	88,00	77,00	5,00
59	AMO	5803675	15.6.98	5	41	7,5	3	1	7,00	7,70	6,77	395,00	3	70,00	138,00	32,00
67	ASBM	6474281	12.8.98	4	30	2,0	1	1	2,00	1,11	3,02	7,20	2	76,50	62,00	6,00
68	MLSC	2984450		14	48	6,0	3	3	4,00	1,54	3,66	18,50	1	73,50	93,00	39,00
69	NNAO	4850132	10.4.97	15	38	6,0	1	1	51,55	1,85	7,59	63,70	1	73,50	119,00	13,00
70	RMSA	5992802	05.6.98	20	41	8,0	2	1	9,33	0,95	5,05	8,70	2	39,00	118,00	20,00

Continuação do anexo 4 - Dados clínicos, líquido, áreas e volumes estimados em FLAIR, T1 e T1 com contraste.

VOLT1	ACONTR	VOLCONT
6,00	0,00	3,00
20,00	2,00	1,00
17,00	2,00	3,00
16,00	5,00	2,00
5,00	0,00	3,00
10,00	1,00	2,00
6,00	5,00	6,00
6,00	1,00	2,00
38,00	9,00	20,00
16,00	3,00	5,00
22,00	1,00	3,00
3,00	1,00	5,00
14,00	5,00	11,00
45,00	1,00	2,00
30,00	2,00	4,00
30,00	3,00	10,00
110,00	0,00	3,00
18,00	1,00	3,00
40,00	3,00	5,00
5,00	0,00	1,00
6,00	2,00	4,00
51,00	10,00	11,00
8,00	4,00	7,00
42,00	10,00	16,00
21,00	7,00	10,00
28,00	13,00	27,00

Estadística descritiva

Anexo 5 - Grupo de 26 Pacientes – Dados clínicos, líquido e RM.

VARIÁVEL*	N	DESVIO			
		MÉDIA	PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
EDSS	26	4.94	2.33	1.50	8.50
DURAÇÃO	26	7.50	5.74	1.00	21.00
IDADE	26	37.00	8.43	21.00	54.00
LEUCÓCITOS	26	7.97	10.66	0.33	51.55
ÍNDICE	26	1.63	1.43	0.34	7.70
QALBUMINA	26	4.83	2.65	1.29	14.00
SÍNTESE	26	32.27	76.88	-1.70	395.00
AFLAIR	26	64.80	36.42	4.50	134.00
VOLFLAIR	26	78.11	42.26	26.00	177.00
ÁREAT1	26	13.88	13.52	0	43.00
VOLT1	26	23.57	22.51	3.00	110.00
ACONTR	26	3.50	3.58	0	13.00
VOLCONT	26	6.50	6.30	1.00	27.00

* As variáveis discretas não foram incluídas na tabela.

Anexo 6 - grupo de 56 Pacientes – Dados clínicos, líquido e RM.

VARIÁVEL	N	DESVIO			
		MÉDIA	PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
EDSS	56	4.94	2.33	1.00	8.500
DURAÇÃO	56	8.05	7.32	1.00	37.00
IDADE	56	37.26	10.45	15.00	58.00
LEUCÓCITOS	56	6.52	9.49	0.300	51.55
ÍNDICE	56	1.22	1.09	0.34	7.70
QALBUMINA	56	5.03	2.43	1.29	14.00
SÍNTESE	56	17.88	53.90	-7.80	395.00
AFLAIR	56	70.93	46.77	2.00	229.00
VOLFLAIR	56	83.32	51.39	6.00	271.00
ÁREAT1	56	15.46	18.37	0	78.00
VOLT1	56	23.85	23.47	1.00	110.00

* As variáveis discretas não foram incluídas na tabela.

Anexo 7 - grupo de 62 Pacientes - Dados clínicos, líquido e RM.

VARIÁVEL	N	MÉDIA	DESVIO		
			PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
EDSS	62	4.69	2.39	0	8.50
DURAÇÃO	62	7.87	7.06	1.00	37.00
IDADE	62	36.75	10.18	15.00	58.00
LEUCÓCITOS	62	6.40	9.11	0.30	51.55
ÍNDICE	62	1.17	1.05	0.29	7.70
QALBUMINA	62	4.90	2.36	1.29	14.00
SÍNTESE	62	16.28	51.44	-7.80	395.00
AFLAIR	62	66.85	47.60	0	229.00
VOLFLAIR	62	84.32	51.53	3.00	271.00

* As variáveis discretas não foram incluídas na tabela.

Anexo 8 - grupo de 71 Pacientes – Dados clínicos e líquido .

VARIÁVEL	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
EDSS	71	4.59	2.31	0	8.50
DURAÇÃO	71	7.84	6.91	1.00	37.00
IDADE	71	36.70	10.50	15.00	58.00
LEUCÓCITOS	71	6.11	8.66	0.30	51.55
ÍNDICE	71	1.10	1.00	0.29	7.70
QALBUMINA	71	4.78	2.29	1.29	14.00
SÍNTESE	71	14.25	48.33	-7.80	395.00

* As variáveis discretas não foram incluídas na tabela.

Anexo 9 - Relações entre a cor, forma clínica e bandas oligoclonais com outras variáveis analisadas.

RELAÇÃO	CRITÉRIO DA INDEPENDÊNCIA DAS OBS.	CRITÉRIO DA NORMALIDADE NOS GRUPOS	CRITÉRIO DAS VARIÂNCIAS IGUAIS	AS MÉDIAS SÃO IGUAIS?
IDADE – FORMA	atendido	atendido	atendido	NÃO
IDADE – BANDAS	atendido	atendido	atendido	SIM
IDADE – COR	atendido	atendido	atendido	NÃO
COR – EDSS	atendido	atendido	atendido	SIM
AREA_CONTRASTE – COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
VOLUME CONTRASTE – COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
AREA_T1 – COR	atendido	não atendido	atendido	NÃO
VOL_T1 – COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
DURACAO_ - COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
ÍNDICE_ - COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
LEUCÓCITOS - COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
QALBUMINA_ - COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
SÍNTESE_ - COR	atendido	não atendido	atendido	SIM
VOLUME_FLAIR – COR	atendido	atendido	atendido	SIM
ÁREA_FLAIR - FORMA	atendido	atendido	atendido	SIM
VOLUME FLAIR - FORMA	atendido	atendido	atendido	SIM
AREA_CONTRASTE - FORMA	atendido	não atendido	não atendido	NÃO
VOLUME CONTRASTE - FORMA	atendido	não atendido	não atendido	NÃO
AREA_TUM - FORMA	atendido	não atendido	atendido	SIM
VOLUME_T1 - FORMA	atendido	não atendido	atendido	SIM
EDSS – FORMA	atendido	não atendido	atendido	SIM
ÍNDICE – FORMA	atendido	não atendido	não atendido	NÃO
LEUCÓCITOS – FORMA	atendido	não atendido	atendido	SIM
QALBUMINA – FORMA	atendido	não atendido	atendido	SIM
SÍNTESE - FORMA	atendido	não atendido	não atendido	NÃO
AREA_FLAIR - BANDAS	atendido	atendido	atendido	SIM
VOLUME_FLAIR -BANDAS	atendido	atendido	atendido	SIM
ÁREA_CONTRASTE - BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
VOLUME_CONTRASTE - BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
AREA_T1 - BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
VOLUME_T1 - BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
EDSS – BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
INDICE - BANDAS	atendido	não atendido	não atendido	SIM
LEUCÓCITOS – BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
QALBUMINA – BANDAS	atendido	não atendido	atendido	SIM
SÍNTESE - BANDAS	atendido	não atendido	não atendido	NÃO

Anexo 10 - Coeficientes de correlação de Pearson entre dados clínicos e líquóricos (n=71).

VARIÁVEL 1	VARIÁVEL 2	r	p*	CORRELAÇÃO
ÍNDICE	SÍNTESE	r= 0.88	p< 0.0001	FORTE
EDSS	QALBUMINA	r= 0.48	p< 0.0001	MODERADA
DURAÇÃO	IDADE	r= 0.42	p= 0.0002	MODERADA
EDSS	IDADE	r= 0.30	p= 0.009	BAIXA
EDSS	DURAÇÃO	r= 0.35	p= 0.002	BAIXA
EDSS	SÍNTESE	r= 0.23	p= 0.04	BAIXA
PLEOCITOSE	ÍNDICE	r= 0.23	p= 0.04	BAIXA

* A Significância foi definida como p< 0.05. As correlações não significativas foram excluídas do quadro.

*r=coeficiente de correlação de Pearson.

Anexo 11 - Coeficientes de correlação de Pearson entre dados clínicos, líquido áreas e volume de lesão em FLAIR (n=62).

VARIÁVEL 1	VARIÁVEL 2	R*	p*	CORRELAÇÃO
ÍNDICE	SÍNTESE	R= 0.88	P< 0.0001	FORTE
EDSS	QALBUMINA	R= 0.51	P= 0.001	MODERADA
ÁREA FLAIR	VOLUMEFLAIR	R= 0.54	P< 0.0001	MODERADA
DURAÇÃO	ÁREA FLAIR	R= 0.28	p= 0.02	MODERADA
DURAÇÃO	IDADE	R= 0.45	p= 0.0002	MODERADA
EDSS	DURAÇÃO	R= 0.34	p= 0.006	BAIXA
EDSS	IDADE	R=0.30	p= 0.01	BAIXA
QALBUMINA	PLEOCITOSE	r= 0.25	p= 0.04	BAIXA

* A Significância foi definida como p< 0.05. As correlações não significativas foram excluídas do quadro.

*r=coeficiente de correlação de Pearson.

Anexo 12 – Coeficientes de correlação de Pearson entre dados clínicos, líquido e áreas e volumes em FLAIR e T1 sem contraste (n=56).

VARIÁVEL 1	VARIÁVEL 2	r*	p*	CORRELAÇÃO
ÍNDICE	SÍNTESE	r= 0.89	p< 0.0001	FORTE
EDSS	QALBUMINA	r= 0.52	p< 0.0001	MODERADA
EDSS	ÁREAT1	r= 0.50	p< 0.0001	MODERADA
EDSS	VOLUME T1	r= 0.52	p< 0.0001	MODERADA
DURAÇÃO	IDADE	r= 0.45	p= 0.0004	MODERADA
DURAÇÃO	ÁREA FLAIR	r= 0.28	p= 0.03	MODERADA
QALBUMINA	ÁREA T1	r= 0.50	p< 0.0001	MODERADA
ÁREA FLAIR	VOLUME FLAIR	r= 0.65	p< 0.0001	MODERADA
ÁREA FLAIR	ÁREA T1	r= 0.49	p< 0.0001	MODERADA
ÁREAFLAIR	VOLUME T1	r= 0.44	p= 0.0005	MODERADA
QALBUMINA	VOLUME T1	r= 0.37	p=0.004	BAIXA
DURAÇÃO	ÁREA T1	r= 0.37	p 0.004	BAIXA
DURAÇÃO	VOLUME T1	r= 0.35	p= 0.007	BAIXA
PLEOCITOSE	QALBUMINA	r= 0.27	p= 0.03	BAIXA
EDSS	DURAÇÃO	r= 0.33	p=0.01	BAIXA
VOLUME FLAIR	ÁREA T1	r= 0.28	p= 0.03	BAIXA

* A Significância foi definida como $p < 0.05$. As correlações não significativas foram excluídas do quadro.

*r=coeficiente de correlação de Pearson.

Anexo 13 – Coeficientes de correlação de Pearson entre dados clínicos, líquido e áreas e volumes em FLAIR e T1 sem e com contraste (n=26).

VARIÁVEL 1	VARIÁVEL 2	r*	p*	CORRELAÇÃO
ÍNDICE	SÍNTESE	r= 0.92	p< 0.0001	FORTE
ÁREA T1	VOLUME T1	r= 0.79	p< 0.0001	FORTE
EDSS	QALBUMINA	r= 0.66	p= 0.002	MODERADA
EDSS	DURAÇÃO	r= 0.51	p=0.007	MODERADA
EDSS	ÁREA T1	r= 0.56	p< 0.002	MODERADA
EDSS	VOLUME T1	r= 0.62	p< 0.0006	MODERADA
DURAÇÃO	IDADE	r= 0.44	p= 0.02	MODERADA
DURAÇÃO	VOLUME FLAIR	r= 0.50	p= 0.008	MODERADA
DURAÇÃO	ÁREA T1	r= 0.57	p 0.002	MODERADA
DURAÇÃO	VOLUME T1	r= 0.63	p= 0.0005	MODERADA
DURAÇÃO	ÁREACONTR	r= 0.43	p= 0.02	MODERADA
DURAÇÃO	VOLUMECONT	r= 0.47	p= 0.01	MODERADA
ÍNDICE	ÁREA T1	r= 0.44	p= 0.02	MODERADA
QALBUMINA	ÁREA T1	r= 0.41	p= 0.03	MODERADA
SÍNTESE	ÁREA T1	r= 0.47	p= 0.03	MODERADA
ÁREA FLAIR	VOLUMEFLAIR	r= 0.41	p= 0.03	MODERADA
ÁREA FLAIR	ÁREA T1	r= 0.48	p= 0.01	MODERADA
VOLUME FLAIR	ÁREA T1	r= 0.4	p= 0.03	MODERADA
VOLUME FLAIR	VOLUME T1	r= 0.6	p=0.001	MODERADA
PLEOCITOSE	QALBUMINA	r= 0.27	p= 0.03	BAIXA
ÁREA FLAIR	VOLUME T1	r= 0.39	p=0.004	BAIXA

* A Significância foi definida como p< 0.05. As correlações não significativas foram excluídas do quadro.

*r=coeficiente de correlação de Pearson.

Anexo 14 – Coeficientes de regressão e p valor (n=71).

Variável dependente	Variável independente	Coefficiente	P valor
EDSS	QALBUMINA	0.38	0.0007 (n=71)
EDSS	DURAÇÃO	0.38	0.001
ÍNDICE	QALBUMINA	0.81	0.02
SÍNTESE	QALBUMINA	0.81	0.03
QALBUMINA	ÍNDICE	0.32	0.02
QALBUMINA	SÍNTESE	0.32	0.03
IDADE	EDSS	0.09	0.0009

Anexo 15 – coeficientes de regressão significativos (N=62).

Variável dependente	Variável independente	Coefficiente	P valor
VOLUMEFLAIR	SÍNTESE	0.39	0.04
QALBUMINA	ÍNDICE	0.45	0.003
	SÍNTESE	0.45	0.002
	EDSS	0.45	0.01
	ÁREA FLAIR	0.45	0.005
EDSS	QALBUMINA	0.39	0.002
ÁREA FLAIR	QALBUMINA	0.42	0.01
VOLUME FLAIR	SINTESE	0.39	0.04
DURAÇÃO	EDSS	0.34	0.007
	IDADE	0.34	0.001

Anexo 16 – coeficientes de regressão significativos (N=56).

Variável dependente	Variável independente	Coefficiente	P valor
QALBUMINA	LEUCÓCITOS	0.76	0,01
QALBUMINA	ÍNDICE	0.76	0,001
QALBUMINA	EDSS	0.76	0,04
QALBUMINA	SÍNTESE	0.76	0,003
ÁREA FLAIR	ÍNDICE	0.53	0.04
ÁREA FLAIR	SÍNTESE	0.53	0.03
ÁREA FLAIR	ÁREA T1	0.53	0.008
VOLUME FLAIR	ÍNDICE	0.56	0.007
	SÍNTESE	0.56	0.004
	ÁREA T1	0.56	0.02
	VOLUMET1	0.56	0.002
ÁREA T1	ÁREA FLAIR	0.80	0.008
	VOLUME FLAIR	0.80	0.02
VOLUME T1	VOLUME FLAIR	0.83	0.002

Anexo 17 – coeficientes de regressão significativos (N=26).

Variável dependente	Variável independente	Coefficiente	P valor
EDSS	QALBUMINA	0.75	0.009
QALBUMINA	EDSS	0.76	0.009
QALBUMINA	VOLUMEFLAIR	0.76	0.04
VOLUMEFLAIR	QALBUMINA	0.71	0.04

Anexo 18 - Escala do Estado de Incapacidade.

Funções piramidais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Sinais anormais sem incapacidade motora2 Incapacidade mínima3 Paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.4 Paraparesia ou hemiparesia acentuada, fraqueza moderada ou comprometimento de 1 ou 2 membros superiores.5 Paraplegia, hemiplegia ou paraparesia com comprometimento de 1 e 2 membros.6 Tetraplegia. |
|--|

Funções cerebelares

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Sinais anormais sem incapacidade motora2 Ataxia discreta em qualquer membro3 Ataxia moderada de tronco, da marcha, 1 ou 2 membros ou ataxia. grave de um membro.4 Ataxia moderada de 3 ou 4 membros ou ataxia grave de dois membros.5 Ataxia severa de 3 ou 4 membros; ou impossibilidade de coordenação de movimento por ataxia. |
|--|

Funções do tronco cerebral

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Somente sinais anormais.2 Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.3 Nistagmo grave, acentuada paresia da musculatura extra-ocular, ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.4 Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.5 Incapacidade de engolir ou falar. |
|--|

Funções mentais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Discretas alterações do humor.2 Leve comprometimento mental.3 Moderado comprometimento mental.4 Acentuado comprometimento mental.5 Demência ou grave síndrome mental. |
|--|

Funções sensoriais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Diminuição da sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuída somente em 1 ou 2 membros.2 Diminuição de sensibilidade tátil e dolorosa ou de posição; e/ou diminuição da sensibilidade vibratória moderada em 1 ou 2 membros; ou diminuição vibratória presente em 3 a 4 membros.3 Diminuição moderada da sensibilidade tátil e dolorosa e/ou perda da sensibilidade vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição da sensibilidade tátil, dolorosa e/ou diminuição moderada da sensibilidade proprioceptiva em 3 a 4 membros.4 Diminuição acentuada da sensibilidade tátil e dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva em 1 a 2 membros; ou diminuição moderada da sensibilidade tátil dolorosa e/ou diminuição severa da sensibilidade proprioceptiva em mais de 2 membros.5 Perda da sensibilidade de 1 a 2 membros ou moderada diminuição de sensibilidade tátil dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.6 Anestesia do pescoço para baixo. |
|--|

Funções vesicais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Sintomas urinários sem incontinência2 Incontinência \leq uma vez por semana.3 Incontinência \geq uma vez por semana.4 Incontinência diária.5 Cateterização contínua6 Grau 5 para bexiga mais grau 5 para disfunção retal. |
|--|

Funções intestinais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Obstipação diária e sem incontinência2 Obstipação diária sem incontinência.3 Incontinência \leq uma vez por semana.4 Incontinência \geq uma vez por semana mas não diária.5 Sem controle de esfíncter retal6 Grau 5 para bexiga mais grau 5 para disfunção retal. |
|--|

Funções visuais

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">0 Normal1 Acuidade visual corrigida igual ou maior do que 6/9 em ambos os olhos.2 Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) de 6/153 Pior olho com escotoma, ou diminuição moderada nos campos, porém com acuidade visual máxima corrigida de 6/15 a 6/30.4 Olho mais afetado com diminuição acentuada nos campos ou acuidade visual máxima corrigida de 6/30 a 6/60; ou grau 3 somado à acuidade máxima do melhor olho de 6/15 ou pior.5 Olho mais afetado com acuidade visual máxima corrigida pior do que 60/60; ou grau 4 somado à acuidade máxima do melhor olho de 6/15 ou pior.6 Grau 5 somado à acuidade visual máxima do melhor olho de 6/15 ou pior. |
|--|

ANEXO 19.

Termo de consentimento pós-informação
(Resolução no 01 de 13.6.1998-cns)

Nome do paciente: _____
Idade: _____
RG: _____
Endereço: _____
Registro no HC _____

Projeto: Contribuição do exame do Líquido Cefalorraquiano para o diagnóstico da Esclerose Múltipla

Autor : Dr Ernane Pires Maciel.

Orientador: Prof.Dr.Benito Pereira Damasceno

Justificativa e objetivos

Este trabalho tem por objetivo estudar as alterações do líquido cefalorraquiano (LCR) na esclerose múltipla (EM), realizando todos os testes necessários ao diagnóstico através do LCR. Serão feitos também outros testes para excluir doenças semelhantes à esclerose múltipla.

Procedimento de coleta

O sangue será colhido por meio de punção venosa periférica e o líquido será colhido por punção na região lombar com retirada de amostra de 10 ml, nas salas destinadas à coleta. O procedimento de coleta terá duração de 10 minutos.

Pode ocorrer após a coleta uma cefaleia transitória ("dor de cabeça") em 18 a 36% dos pacientes, com melhora espontânea ou por analgésicos comuns.

Benefícios esperados

O estudo do líquido cefalorraquiano dá maior certeza ao diagnóstico da doença e também excluiu outras doenças semelhantes à esclerose múltipla.

Periodicidade dos exames

Os exames serão colhidos e analisados uma vez, com a finalidade de confirmar o diagnóstico.

O paciente poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ao seu tratamento, e lhe será assegurado o caráter confidencial das informações relacionadas ao estudo.

O responsável pelo estudo assume o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo; e os participantes terão resposta a perguntas e esclarecimentos relacionados ao estudo.

Consentimento pós- esclarecimento

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, consinto em participar, na qualidade de paciente, no projeto: "Contribuição do exame do Líquido Cefalorraquiano para o diagnóstico da Esclerose Múltipla".

Campinas, ____ de _____ de 199__.

Assinatura do paciente ou responsável legal Dr Ernane Pires Maciel
CRM-SP 78521
Pesquisador responsável

Anexo 20- REGISTRO NEUROLÓGICO - ESCLEROSE MÚLTIPLA.

(Formulário para registro de dados clínicos)

No	NOME	HC	DATA
----	------	----	------

IDADE	SEXO (M=1F=2)	COR 1=BRANCA 2=NEGRA 3=PARDA 4=AMARELA)	OLHOS: 1-CLAROS 2-CASTANHO- CLAROS 3-ESCUROS	ANTECEDENT E PESSOAL/ FAMILIAR
-------	------------------	---	--	--------------------------------------

1º SURTO(ano)	ÚLTIMO SURTO(ano)	N o SURTOS	DURAÇÃO DA DOENÇA(anos)	EDSS atual:
---------------	----------------------	------------	----------------------------	-------------

SINTOMAS INICIAIS

1-fraqueza, mono, hemi ou tetraparesia	10-zumbido
2-parestesias	11-tonturas
3-vertigem	12-paralisia facial E
4-dificuldades equilíbrio estático.	13-síndrome alterna
5-neurite ótica	14-hipoestesia de língua E
6-diplopia	15-disfunção sexual
7-instabilidade ou ataxia de marcha	16- II par E
8-polaciúria, urgência e incontinência urinárias.	17- papiledema
9-disartria	18-nistagmo

SISTEMAS FUNCIONAIS ACOMETIDOS NO 1º SURTO

1-VISUAL	5-CEREBELO
2-PIRAMIDAL	6-ESFINCTERES
3-SENSITIVO	6-MENTAL
4-TRONCO	8-OUTROS

SINTOMAS EVOLUTIVOS

1-motores:monoparesia,paraparesia,hemiparesia e tetraparesia.	20-abolição do reflexo faríngeo
2-polaciúria, urgência/in-continência urinária e esvaziamento incompleto.	21- hipoestesia/pares-tesia fce V1,V2,V3 (queimação)
3- parestesias	22-oftalmoplegia internuclear
4-incoordenação e perda do balanço	23-disartria
5-disfunção sexual	24-paresia língua
6-fadiga	25-estrabismo convergente à D
7-vertigem e osciloscopia	26-neuralgia do supraorbitário E
8-atrofia ótica, turvação visual.escotoma central	27-paralisia do VI
9-Sinal de Lhermitte	28-parkinsonismo/es-trapiramidal
10-disfunção cognitiva	29-mania
11-depressão	30-neuralgia do plexo celíaco
12-espasticidade	31-convulsão

13-diplopia	32-sincinesia língua mandíbula
14-nistagmo	33-córeo-atetose
15-paralisia III	34-distonía de mão
16-paralisia facial periférica	CPS
17-neuralgia V	35-convulsão
18-neuralgia IX	36-náusea e soluços
19-disfagia	37-paresia de IX e X
	38-riso imotivado

SISTEMAS FUNCIONAIS ACOMETIDOS NA EVOLUÇÃO

1-VISUAL	5-CEREBELO
2-PIRAMIDAL	6-ESFÍCTERES
3-SENSITIVO	7-MENTAL
4-TRONCO	8-OUTROS

SINTOMAS INCOMUNS

1-convulsões	11-postura distônica
2-neuralgia trigêmio	12-neuralgia do plexo celíaco
3-surdez	13-sincinesia língua mandíbula
4-movimentos anormais(extrapi-ramidal/parkinsonismo)	14-córeo atetose em mão D
5-rebaixamento nível consciência	15-paresia IX e X
6-pseudotumor cerebral	16-CPS motora em face
7-narcolepsia	17parestesia em V1 V2
8-neuropatia autoimune	18- neuropatia motora
9-neuralgia do IX	19-neuropatia periférica de predomínio mielínico
10-meningite	

SISTEMAS FUNCIONAIS APRESENTANDO SEQÜELAS ATUAIS

1-Ótico	5-Cerebelo
2-Piramidal	6-Esfíncteres
3-Sensitivo	7-Mental
4-Tronco	8-Outros

RESULTADOS DE POTENCIAIS EVOCADOS ATUALMENTE

Data:	1-NORMAL	2-ABOLIDOS	3-Alteração de morfologia -Abolição - ↑ LATÊNCIA
-------	----------	------------	--

PEV

PETC

PESS

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO POSER (1983)

	DEFINIDA	PROVÁVEL
	1-CDMS-A1	5-CPMS-C1
	2-CDMS-A2	6-CPMS-C2
	3-LSDMS-B1	7-CPMS-C3
	4-LSDMS-B2	8-LSPMS-D1
	5-LSDMS-B3	

FORMA EVOLUTIVA E SD CORRELATAS

1-SURTO-REMISSÃO	8-NEURITE ÓTICA
2-PROGRESSÃO SECUNDÁRIA	9-MIELITE TRANSVERSA
3-PROGRESSÃO PRIMÁRIA	10-ENCEFALOMIELITE AG. DISSEMINADA
4-PROGRESSÃO-SURTO	11-ESCLEROSE DIFUSA de SCHILDER
5-BENÍGNA	12-ESCLEROSE CONCÊNTRICA de BALÓ
6-MALÍGNA(fulminante de Marburg)	13-MEILOPATIA SEM NÍVEL
7-NEUROMIELITE ÓTICA	14-PARAPARESIA ESPÁSTICA SEM NÍVEL.

MEDICAÇÃO

- 1-PULSOTERAPIA
 - 2-B INTERFERON
 - 3-CICLOFOSFAMIDA
 - 4-GAMAGLOBULINA
 - 5-SINTOMÁTICOS
 - 6-OUTROS
- US
- 1-REM
 - 2-SURTO