



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**MARIA CRISTINA DEL NEGRO BARROSO FREITAS**

**FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-AQP4 PELO MÉTODO  
ELISA EM PACIENTES COM SÍNDROMES DO COMPLEXO DA NEUROMIELITE  
ÓPTICA EM HOSPITAL DE REABILITAÇÃO**

RIO DE JANEIRO  
2014

**MARIA CRISTINA DEL NEGRO BARROSO FREITAS**

**FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-AQP4 PELO MÉTODO  
ELISA EM PACIENTES COM SÍNDROMES DO COMPLEXO DA NEUROMIELITE  
ÓPTICA EM HOSPITAL DE REABILITAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga

RIO DE JANEIRO  
2014

F866 Freitas, Maria Cristina Del Negro Barroso.  
Frequência da positividade do anticorpo Anti-AQP4 pelo método Elisa em pacientes com síndromes do complexo da neuromielite óptica em hospital de reabilitação /Maria Cristina Del Negro Barroso Freitas, 2014. 104 f. ; 30 cm

Orientadora: Regina Maria Papais Alvarenga.  
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

1. Neuromielite óptica. 2. Síndromes do complexo da neuromielite óptica. 3. Anti-Aquaporin 4. 4. Ensaio de Imunoadsorção Enzimática. 5. Epidemiologia. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 610.8

**MARIA CRISTINA DEL NEGRO BARROSO FREITAS**

**FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-AQP4 PELO MÉTODO  
ELISA EM PACIENTES COM SÍNDROMES DO COMPLEXO DA NEUROMIELITE  
ÓPTICA EM HOSPITAL DE REABILITAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Ulisses Cerqueira Linhares  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elza Dias Tosta  
Presidente da Academia Brasileira de Neurologia

## **DEDICATÓRIA**

Aos pacientes e àqueles que buscam o maior conhecimento da doença e o seu melhor tratamento.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Alcínia Del Negro (in memoriam) e Manoel Antonio Barroso (in memoriam), pelo amor incondicional, entusiasmo, confiança e apoio.

Ao meu marido Gilberto, grande incentivador, companheiro, parceiro, amigo.

Aos meus amados filhos, Guilherme e Ricardo, minhas maiores paixões.

À minha irmã, Elza Maria, grande amiga e parceira e às minhas lindas sobrinhas, Manuela e Marina.

À professora Regina Maria Papais Alvarenga, querida orientadora, pela oportunidade, confiança e carinho. Exemplo de amor ao ensino e à prática da neurologia.

À Dra Elza Dias Tosta, primeira e constante inspiração na Neurologia.

À amiga Marina Papais Alvarenga, pelo valioso incentivo para embarcar neste projeto.

À Patrícia, parceira no Mestrado, Pérola, por suas ótimas sugestões, Clarissa, Daniele, Thiago, Diógenes e a todos os colegas do Programa de Reabilitação Neurológica da Unidade Brasília da Rede Sarah, pelo apoio e incentivo.

Aos competentes médicos e paramédicos dos setores de radiologia, neurofisiologia e patologia clínica da Unidade Brasília da Rede Sarah, fundamentais para a realização da investigação diagnóstica.

À Dra Lúcia Willadino Braga e ao Dr Aloysio Campos da Paz pelo exemplo de dedicação ao trabalho e pelo apoio na realização desse estudo.

## RESUMO

**Introdução:** A Neuromielite Óptica (NMO) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central que afeta predominantemente, mas não exclusivamente, a medula espinhal e os nervos ópticos. Apresenta características clínicas e em exames complementares que permitem diferenciá-la da esclerose múltipla. A descoberta de anticorpo altamente específico para a doença permitiu o reconhecimento de formas limitadas e a caracterização de acometimento de outros sítios no sistema nervoso central. Hoje há diferentes métodos para a pesquisa do anticorpo, todos altamente específicos, mas com sensibilidades que parecem variar em diferentes populações. Questiona-se a existência de diferenças entre casos de NMO soropositivos e soronegativos. No Brasil, poucos são os estudos sobre a epidemiologia da NMO e de outras síndromes do complexo da NMO (SCNMO). A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 na população brasileira não está definida. **Objetivos:** Determinar a frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA em casos de SCNMO atendidos na Unidade Brasília da Rede SARAH e descrever suas características demográficas, clínicas e paraclínicas de acordo com a situação sorológica. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de corte transversal, descritivo e analítico. Foram analisados os prontuários de pacientes submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA na Unidade Brasília da Rede Sarah entre novembro de 2009 e julho de 2012. Foram incluídos casos novos e antigos, de qualquer idade, com o diagnóstico de NMO conforme os critérios de Wingerchuk de 2006, de mielite transversa longitudinal extensa (MTLE), de neurite óptica (NO) bilateral e/ou recorrente e de síndromes de tronco cerebral sem outras causas definidas após investigação completa. Foram registrados dados demográficos, clínicos e paraclínicos. Foi verificado se no momento da coleta do sangue para a pesquisa do anticorpo o paciente estava em surto e se fazia o uso de imunossupressor. **Resultados:** 210 pacientes foram submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4. 77 pacientes foram selecionados (NMO: 34, MTLE: 40, NO recorrente: 1, síndrome de tronco: 1, NO + mielite transversa não extensa: 1). Nos casos de NMO, houve predomínio do sexo feminino, início na quarta década, curso recorrente em 73,5%. Forma limitada da doença foi a manifestação inaugural em cerca de 60% dos casos. Todos os casos apresentaram lesão medular longitudinal extensa, lesão central em mais de 80% e afecção predominante do segmento

cervicotorácico. Nos casos de MTLE, houve predomínio do sexo feminino, início na quarta década, comprometimento predominante da medula cervical, lesões medulares extensas e centrais. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 nos casos de NMO foi 73,5% (NMO recorrente: 76%, afrodescendentes: 90,9%). A frequência de positividade do anticorpo foi menor nas demais SCNMO (34,9%). Não se observou influência do surto nem do tratamento imunossupressor na positividade do anticorpo na amostra. Não houve diferença significativa entre os grupos conforme a situação sorológica. **Conclusão:** O método ELISA mostrou boa sensibilidade para a detecção do anticorpo anti-AQP4, no mínimo semelhante à IFI. As características dos casos de NMO são semelhantes às descritas em outras populações ocidentais.

**Palavras-chave:** Neuromielite Óptica. Síndromes do complexo da neuromielite óptica. Anti-AQP4. ELISA. Frequência de positividade. Epidemiologia. Transversal. Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the central nervous system that preferentially targets the spinal cord and optic nerves. It is distinct from multiple sclerosis, with poorer prognosis. The discovery of NMO-IgG, a highly specific autoantibody for NMO, has led to appreciation of limited forms of the disease and of a wider spectrum of clinical and radiologic manifestations that are collectively referred to as NMO spectrum disorders (NMOSD). There are different methods for the detection of the antibody, all highly specific, but with sensibilities that seem to vary in different populations. There are few studies on the epidemiology of NMO and other NMOSD in Brazil. **Objectives:** To determine the seroprevalence of anti-AQP4 antibody in Brazilian cases of NMOSD and to describe their demographic, clinical and paraclinical characteristics according to NMO-IgG status. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective, descriptive and analytical study. We reviewed the medical records of cases submitted to anti-AQP4 antibody research by ELISA in Brasilia Unit from Sarah Network from November 2009 to July 2012. Patients, regardless of age, were selected for analysis if they had diagnosis of NMO according to Wingerchuk 2006 criteria, longitudinal extensive transverse myelitis (LEMT), bilateral and / or recurrent optic neuritis (ON) and brainstem syndromes or encephalopathy with no other causes after thorough investigation. We collected demographic, clinical, laboratory and MRI data of all patients who met the inclusion criteria. **Results:** Of the 210 patients screened for anti-AQP4 antibody by ELISA, 77 patients met the inclusion criteria (NMO: 34 LEMT: 40, recurrent ON: 1, brainstem syndrome: 1, ON + non extensive transverse myelitis: 1). In NMO cases, there was strong female predilection and the average age of symptom onset was about 40 years. The recurrent presentation of NMO was prevalent in our series (73,5%). Isolated optic neuritis or isolated myelitis was the initial attack in most patients. All patients had extensive longitudinal myelitis. Most of the spinal cord lesions were central and affected cervicotoracic segments. In LEMT cases, most of the spinal cord lesions were cervical and central. Anti-AQP4 antibody was detected in 73.5% of NMO cases (recurrent NMO: 76%; African descent: 90.9%) and in 34.9% of the other NMOSD. Anti-AQP4 status did not significantly affect clinical characteristics. **Conclusion:** This series of Brazilian patients with NMOSD showed clinical

characteristics similar to other series of western patients previously reported. ELISA-based test was at least similar to IFI in the detection of antibodies against AQP4.

**Keywords:** Neuromyelitis optica. Neumomyelitis optica spectrum disorders. Anti-AQP4. ELISA. Cross-sectional. Epidemiology. Brazil.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Sítios de expressão da AQP4 no Sistema Nervoso Central .....	21
Figura 2	Fisiopatologia da NMO .....	24
Figura 3	Ensaio para detecção do Ac anti-AQP4 .....	27
Figura 4	Positividade do Ac anti-AQP4 em séries ocidentais de NMO conforme critérios de Wingerchuk e colaboradores (2006) .....	28
Figura 5	Lesões encefálicas em sítios de alta expressão de AQP4 .....	40
Figura 6	Distribuição da amostra .....	55
Figura 7	RM de coluna de MTLE. Imagem ponderada em T2. Corte sagital..	62
Figura 8	RM de coluna cervical, ponderada em T2. Corte axial .....	62
Figura 9	RM de encéfalo, ponderada em T2. Corte axial .....	63
Figura 10	MTLE com extensão para bulbo. Imagem em corte sagital, ponderação em T2 .....	64
Figura 11	Severa atrofia medular torácica. Imagem ponderada em T2. Corte axial .....	65
Figura 12	Lesão hemisférica extensa, com cavitação .....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios diagnósticos NMO, Wingerchuk e colaboradores (1999) ..	29
Tabela 2	Critérios diagnósticos NMO, Wingerchuk e colaboradores (2006) ..	30
Tabela 3	Síndromes do complexo NMO .....	31
Tabela 4	Critérios diagnósticos da NMO, NMSS, 2008 .....	32
Tabela 5	Estudos de casos pediátricos de NMO .....	42
Tabela 6	Critérios diagnósticos de mielite transversa .....	49
Tabela 7	Frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 - SCNMO .....	56
Tabela 8	Características dos casos de NMO na coleta do sangue para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 e situação sorológica .....	56
Tabela 9	Características demográficas e clínicas por positividade de NMO ..	59
Tabela 10	Características paraclínicas por positividade de NMO .....	61
Tabela 11	Características dos casos de NMO com início na infância .....	66
Tabela 12	Características dos casos de NMO com início tardio .....	67
Tabela 13	Características demográficas e clínicas por positividade de MTLE Monofásica .....	68
Tabela 14	Características paraclínicas por positividade de MTLE Monofásica	69
Tabela 15	Características demográficas e clínicas por positividade de MTLE Recorrente .....	70
Tabela 16	Características paraclínicas por positividade de MTLE Recorrente	70
Tabela 17	Características de séries brasileiras de NMO .....	75
Tabela 18	Características clínicas e paraclínicas de casos brasileiros de NMO conforme a situação sorológica .....	76
Tabela 19	Características demográficas e fenotípicas de casos de NMO conforme situação sorológica em estudos com maior amostra .....	76
Tabela 20	Características demográficas e clínicas de casos brasileiros de MTLE .....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo
AQP(s)	Aquaporina (s)
BHE	Barreira hematoencefálica
BOEL	Bandas oligoclonais exclusivas do Líquor
CBA	<i>Cell based assays</i> (ensaios baseados em células)
Cel	Células
EDSS	Escala expandida de incapacidade
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EM	Esclerose múltipla
FACS	Citometria de fluxo
FIPA	Fluoroprecipitação
HEK	<i>Human embryonic kidney</i> (células renais embrionárias humanas)
IFI	Imunofluorescência indireta
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	Lupus eritematoso sistêmico
MC	Manifestações clínicas
MTLE	Mielite transversa longitudinal extensa
NMO	Neuromielite óptica
NO	Neurite óptica
PE	Potencial evocado
RIPA	Radioimunoprecipitação
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central
SCNMO	Síndromes do complexo da neuromielite óptica
SS	Síndrome de Sjögren

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
2.1	BREVE HISTÓRIA DA NEUROMIELITE ÓPTICA - PRIMEIROS RELATOS .....	16
2.2	O ANTICORPO ANTI-AQP4 .....	17
2.2.1	<b>A descoberta do anticorpo</b> .....	17
2.2.2	<b>A descoberta do antígeno</b> .....	19
2.2.3	<b>Aquaporina 4 e família das aquaporinas</b> .....	20
2.2.4	<b>Patogênese e patologia da NMO</b> .....	21
2.2.5	<b>Os métodos para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4</b> .....	24
2.3	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA NMO - UM CONCEITO EM EVOLUÇÃO .....	28
2.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA NMO .....	33
2.4.1	<b>A epidemiologia da NMO</b> .....	33
2.4.2	<b>Quadro clínico da NMO</b> .....	35
2.4.3	<b>O acometimento medular na NMO</b> .....	36
2.4.4	<b>A neurite óptica na NMO</b> .....	37
2.4.5	<b>O acometimento encefálico na NMO</b> .....	37
2.4.6	<b>NMO na infância</b> .....	41
2.4.7	<b>NMO de início tardio</b> .....	43
2.4.8	<b>NMO soronegativa para o anticorpo anti-AQP4</b> .....	44
2.5	TRATAMENTO DA NMO .....	45
2.5.1	<b>Tratamento atual</b> .....	45
2.5.2	<b>Tratamentos futuros</b> .....	45
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	47
3.1	OBJETIVO GERAL .....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	47
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	48
4.1	CASUÍSTICA .....	48
4.1.1	<b>Critérios de Inclusão</b> .....	49

4.1.2	<b>Critério de Exclusão</b> .....	50
4.2	<b>MÉTODOS</b> .....	50
4.3	<b>DESENHO DO ESTUDO</b> .....	52
4.4	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	52
4.5	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	53
5	<b>RESULTADOS</b> .....	54
5.1	<b>POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-AQP4</b> .....	55
5.2	<b>SÍNDROMES DO COMPLEXO DA NEUROMIELITE ÓPTICA</b> .....	56
5.2.1	<b>Características demográficas e clínicas dos casos de NMO</b> .....	58
5.2.2	<b>Características paraclínicas dos casos de NMO</b> .....	60
5.2.3	<b>NMO de início na infância</b> .....	63
5.2.4	<b>NMO de início tardio</b> .....	66
5.2.5	<b>Características demográficas, clínicas e paraclínicas da MTLE monofásica</b> .....	67
5.2.6	<b>Características demográficas, clínicas e paraclínicas da MTLE recorrente</b> .....	69
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	72
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	80
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	82
	<b>APÊNDICE A - Estudos que avaliam a positividade do Ac anti-AQP4 e seu comportamento</b> .....	93
	<b>APÊNDICE B - Exames laboratoriais rotineiramente realizados</b> .	86
	<b>APÊNDICE C - Características clínicas e paraclínicas de pacientes com NMO</b> .....	87
	<b>APÊNDICE D - Revisão sistemática de casos ocidentais de NMO</b> .....	89
	<b>ANEXO A - Escala EDSS</b> .....	91

## 1 INTRODUÇÃO

A associação entre neurite óptica e mielite transversa é conhecida desde o século XIX. A designação neuromielite óptica (NMO) foi utilizada pela primeira vez em 1894 por Devic. Ao longo do século XX, o conceito da neuromielite óptica se consolidou. Inicialmente, foi considerada por alguns grupos de neurologistas como variante da esclerose múltipla (EM). As diferenças demográficas, clínicas e paraclínicas permitiram a distinção entre as duas doenças desmielinizantes.

Em 1999, foram propostos os primeiros critérios diagnósticos com o objetivo de diferenciar a NMO da EM. À luz dos conhecimentos da época, era exigido o acometimento restrito a nervos ópticos e medula espinhal (WINGERCHUK et al., 1999). A descoberta de anticorpo altamente específico para a NMO em 2004 e do antígeno alvo, a aquaporina 4 (AQP4), no ano seguinte permitiu o reconhecimento de formas limitadas da doença, a caracterização do acometimento de outros sítios no sistema nervoso central e culminou com a revisão dos critérios diagnósticos em 2006 (LENNON et al., 2004; 2005; WINGERCHUK et al., 2006).

Hoje há diferentes métodos para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4, todos com alta especificidade, mas com sensibilidades variadas (WATERS; VINCENT, 2008). Os métodos que utilizam células transfectadas como substrato apresentam maior sensibilidade. Mesmo com os métodos mais sensíveis, cerca de 20% dos casos permanecem com pesquisa do anticorpo anti-AQP4 negativa (JARIUS et al., 2012; JIAO et al., 2013). Discute-se na literatura se há diferenças entre os casos soropositivos e soronegativos. Há estudos que mostram aumento dos títulos de anti-AQP4 precedendo surtos da doença e pior prognóstico em pacientes soropositivos (JARIUS et al., 2012).

Apesar do grande número de publicações sobre a NMO e outras síndromes do complexo da neuromielite óptica (SCNMO), poucos são os estudos que avaliam as características clínicas e a positividade do anticorpo anti-AQP4 na população brasileira. Identificaram-se, na literatura, quatro séries de casos de NMO na população brasileira (ALVES-LEON et al., 2008; ADONI et al., 2008; BICHUETTI et al., 2010; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002). A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 em pacientes brasileiros com NMO recorrente foi avaliada em uma delas (ADONI et al., 2008). A pesquisa do anticorpo nesse estudo foi realizada pelo método imunofluorescência indireta (IFI).

Apenas um estudo descreveu as características clínicas e paraclínicas e a frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método IFI em casos de mielite transversa longitudinal extensa (MTLE) recorrente na população brasileira (PAPAIIS-ALVARENGA et al., 2012).

O escasso número de estudos sobre as características demográficas, clínicas e paraclínicas das síndromes do complexo da neuromielite óptica na população brasileira e a possibilidade de acesso a número relevante de casos da rara doença, com rica documentação clínica e de exames complementares, além da realização da pesquisa do anticorpo anti-AQP4 por método confiável (ELISA comercial) na mesma instituição, justificaram a realização deste trabalho.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 BREVE HISTÓRIA DA NEUROMIELITE ÓPTICA - PRIMEIROS RELATOS

O termo neuromielite óptica foi introduzido por Eugène Devic no Congresso Francês de Medicina em Lion, em outubro de 1894. Na ocasião, ele relatou um caso de mielite aguda associada à neurite óptica bilateral e sugeriu a identificação de uma nova síndrome clínica. Em novembro daquele mesmo ano, Fernand Gault, em tese de doutoramento orientada por Devic e intitulada *De La neuro-myélite optique aigue*, fez a revisão de dezesseis casos previamente relatados na literatura e a análise clinicopatológica do caso apresentado por Devic. Provavelmente devido aos então precários recursos para a pesquisa bibliográfica, relatos de casos da associação de mielite aguda e neurite óptica foram omitidos na revisão de Gault e Devic. Acredita-se que a designação neuromielite óptica foi adotada em analogia a neurocerebrite, termo cunhado por August Pierret que participou da banca avaliadora da tese de Gault (JARIUS; WILDEMAN, 2013).

A primeira publicação sobre a associação entre mielite e neurite óptica identificada na literatura foi o caso descrito por Edward Octavius Hocken na revista *Lancet* em 1841 (JARIUS; WILDEMAN, 2014). Outro caso de possível neuromielite óptica foi relatado pelo médico genovês Giovanni Battista Pescetto em 1844: um homem de 42 anos que desenvolveu amaurose aguda e mielite cervical, sem evidências de doença infecciosa ou tóxica (JARIUS; WILDEMAN, 2013).

Thomas Clifford Allbutt publicou na revista *Lancet*, em 1870, famosa conferência sobre sinais oftalmológicos em doenças medulares (*On the ophthalmoscopic signs of spinal disease*), e reconheceu a associação entre mielite aguda e neurite óptica. Seu relato alcançou grande repercussão entre oftalmologistas e neurologistas da época. Em 1880, Erb fez a primeira descrição completa de um provável caso de NMO. Em 1907, foi proposto por Peppo Acchioté o epônimo Doença de Devic para a neuromielite óptica. Apesar de Devic ter sugerido a identificação da neuromielite óptica como uma síndrome, na conclusão do trabalho de Gault ela é apresentada como uma entidade mórbida (JARIUS; WILDEMAN, 2013).

Ao longo dos anos, o significado da designação neuromielite óptica foi se modificando e diversos critérios foram adotados para o seu diagnóstico. Apesar de Devic e Gault terem apontado a possibilidade de curso clínico recorrente e o desenvolvimento de lesões sintomáticas no tronco cerebral, alguns critérios adotados no passado consideravam como excludentes a afecção de outros sítios no sistema nervoso central além da medula e dos nervos ópticos, a existência de recorrências, o intervalo de tempo longo entre os eventos de mielite e neurite óptica, a associação com outras doenças autoimunes, como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e Síndrome de Sjögren (SS).

A exata relação entre a NMO e a EM causou embate entre neurologistas ao longo de muitos anos. Devic e Gault, em seu trabalho, chamaram a atenção para diferenças histopatológicas entre os quadros. Outros, como Russel Brain em sua revisão de 1930, julgaram que as diferenças clínicas e patológicas entre NMO e EM eram apenas de forma de instalação e intensidade, não justificando a separação como entidades mórbidas distintas (JARIUS; WILDEMAN, 2013).

A descoberta de anticorpo específico para a NMO em 2004 permitiu uma melhor caracterização do quadro, como doença diversa da esclerose múltipla. Ademais, permitiu a inclusão de formas de apresentação limitada e formas atípicas da doença e maior conhecimento sobre a sua patogenia.

## 2.2 O ANTICORPO ANTI-AQP4

### 2.2.1 A descoberta do anticorpo

No final do século XX, as diferenças entre a NMO e a EM já estavam bem delineadas. Aspectos demográficos, clínicos e paraclínicos distintos entre as patologias tornaram-se conhecidos.

Estudos realizados na América do Norte, mostraram proporção de indivíduos não-caucasianos maior entre aqueles com NMO do que naqueles com EM definida, e proporção de mulheres afetadas ainda maior na NMO do que na EM (WINGERCHUK et al., 1999).

A NMO se caracteriza, tipicamente, por episódios de mielite severa, frequentemente acompanhada por espasmos tônicos paroxísticos, com lesões

medulares extensas, comprometendo três ou mais segmentos medulares. Nos ataques, o estudo do líquido revela a presença de pleocitose, em geral neutrofílica, sem o aumento da síntese de IgG intratecal. A recuperação dos episódios de NO é menos completa e, em cinco anos, cerca de 50% dos pacientes perdem a visão funcional em pelo menos um olho (WINGERCHUK et al., 1999; 2006).

A mielite na EM é parcial, em geral restrita à região posterolateral da medula, afeta um a dois segmentos medulares, e pode se manifestar apenas como alteração sensitiva. A NO costuma ser unilateral e evoluir com boa recuperação. A alteração mais característica no estudo do líquido é a presença de bandas oligoclonais exclusivas (BOEL).

A resposta ao tratamento também difere entre as patologias. Nos ataques severos, pacientes com NMO respondem melhor à plasmaferese do que os pacientes com EM. O tratamento modificador da doença indicado para a EM são os imunomoduladores, como Interferon e Acetato de Glatirâmer. Imunossupressores são indicados para a NMO. Há relatos de piora da NMO com o uso de imunomoduladores (KIMBROUGH et al., 2012). Daí, o diagnóstico precoce da NMO ser muito importante, pois a instituição de tratamento imunossupressor adequado pode evitar a progressão do quadro e diminuir sua morbidade e mortalidade.

Em 2004, foi descrito por Vanda Lennon e colaboradores um anticorpo da classe IgG localizado na barreira hematoencefálica que parecia específico para a NMO. Esse anticorpo foi incidentalmente detectado em um grupo de pacientes que foram submetidos a rastreamento sorológico no laboratório de neuroimunologia da Clínica Mayo. Na ocasião, foram testados soros de 85.000 pacientes que apresentavam distúrbios neurológicos multifocais subagudos, com a suspeita inicial de síndrome paraneoplásica. O anticorpo foi detectado em 14 deles, que foram retrospectivamente avaliados e diagnosticados como NMO. O método de pesquisa do anticorpo foi a imunofluorescência indireta e o substrato foi um composto de cerebelo, rim e intestino de camundongos adultos. As amostras também foram testadas em seções de mesencéfalo, medula e fígado de camundongos (LENNON et al., 2004).

A pesquisa do anticorpo foi posteriormente realizada em amostras de 102 pacientes norte-americanos, com o diagnóstico de NMO, síndromes de alto risco de conversão para a NMO (incluindo mielites longitudinais extensas e neurite óptica recorrente) e esclerose múltipla, e de 22 pacientes japoneses, com forma

opticoespinal da EM, com EM e com sequelas de acidente vascular encefálico. O anticorpo, que mostrou elevada especificidade (91%) para a NMO e síndromes de alto risco de conversão e foi denominado de anti-NMO, revelou padrão de ligação proeminente na pia e subpia, ao redor dos espaços de Virchow-Robin e de pequenos vasos na substância branca e cinzenta do cerebelo, mesencéfalo e medula espinhal. A frequência de positividade do anticorpo anti-NMO em pacientes com NMO foi de 73% e em pacientes com síndromes de alto risco de conversão foi de 46%. Não foi detectada diferença significativa quanto a dados demográficos, clínicos e paraclínicos entre os pacientes com NMO soropositivos e soronegativos (LENNON et al., 2004).

### **2.2.2 A descoberta do antígeno**

Em 2005, um ano após a descoberta do anticorpo anti-NMO, o mesmo grupo definiu o antígeno alvo. A partir da análise dos sítios de ligação do anticorpo, coincidentes com a localização da laminina, considerou-se que o antígeno seria um componente limitante da glia na barreira hematoencefálica. Observou-se também intensa ligação do anticorpo aos túbulos distais na medular renal e às células epiteliais da mucosa gástrica. A distribuição da imunorreatividade no sistema nervoso central, rins e mucosa gástrica sugeriu se tratar da proteína dos canais de água, a aquaporina 4 (AQP4). Essa hipótese foi comprovada pela ausência de reatividade do soro de pacientes positivos para o anticorpo anti-NMO em secções de encéfalo de camundongos transgênicos sem AQP4, e por estudos em células HEK-293 transfectadas (LENNON et al., 2005).

A partir da definição do antígeno alvo, o anticorpo passou a ser denominado anti-AQP4, nomenclatura que adotaremos doravante neste trabalho. Alguns autores utilizam as nomenclaturas anti-NMO e anti-AQP4 indistintamente. Outros reservam a designação anti-NMO para o anticorpo detectado pelo ensaio original.

Hoje, a positividade do anticorpo anti-AQP4 foi incluída nos critérios diagnósticos da NMO e permite o diagnóstico precoce de formas limitadas da doença e o reconhecimento de formas até então consideradas atípicas. Surge o conceito de síndromes do complexo NMO ou espectro da NMO, que será posteriormente apresentado (WINGERCHUK et al., 2007).

A descoberta do anticorpo e de seu antígeno alvo e os estudos que se seguiram permitiram elaborar respostas para duas questões apresentadas por Eugène Devic em seu trabalho sobre a NMO: Por que a localização peculiar do acometimento neurológico? Qual é a natureza íntima do processo?

Vejamos a seguir.

### 2.2.3 Aquaporina 4 e família das aquaporinas

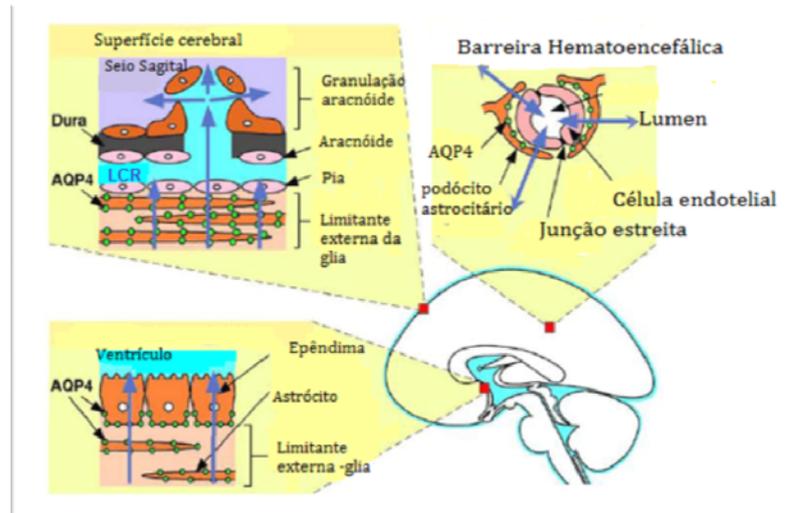
As aquaporinas (AQPs) são proteínas dos canais de água presentes nas membranas celulares e têm importante papel na homeostase dos fluidos. Apresentam estrutura e função relativamente simples e comportamento não dependente de potenciais de membrana ou saturação (VERKMAN, 2012).

Das 13 diferentes AQPs (AQP 0 a AQP 12), a AQP4 é o tipo predominante no sistema nervoso dos mamíferos e é particularmente abundante nos nervos ópticos e na medula espinhal. A AQP4 é principalmente expressa nos pés dos astrócitos, ao longo da barreira hematoencefálica, e nas células endoteliais. É também abundante nas regiões periventriculares e periaqueducal, na camada de células de Purkinje no cerebelo e no hipotálamo (figura 1). Níveis baixos são observados no córtex cerebral. Outros órgãos que contêm AQP4 são os pulmões, músculos esqueléticos, estômago, ouvido interno e rins (VERKMAN, 2012). O gene da AQP4 está localizado no cromossoma 18.

A AQP4 forma tetrâmeros que se organizam em arranjos ortogonais. Existem duas isoformas da AQP4: M1 (32 KDa) e M23 (30 KDa). A distribuição das isoformas varia com o tipo de tecido (BUKHARI et al., 2012). No SNC, há predomínio da isoforma M23, que se organiza em grandes arranjos ortogonais com mais de 100 partículas. A isoforma M1 apenas ocasionalmente forma pequenos arranjos ortogonais, com menos de 12 partículas. Há estudos que sugerem que a isoforma M23 é o alvo principal do anticorpo anti-AQP4 (VERKMAN, 2012).

A AQP4 está envolvida não somente com o movimento da água transmembrana, mas também regula o transporte do glutamato e do potássio e contribui para a adesão e migração celular e pode ter papel na neuroinflamação. A ausência ou diminuição da AQP4 foi associada à diminuição da astrogliose e aumento da ativação da microglia (FUKUDA; BADAUT, 2012).

A distribuição da AQP4 no SNC explica a localização peculiar das lesões na NMO. Apesar da localização da AQP4 fora do SNC, não há manifestações clínicas associadas à lesão desses órgãos.



Adaptado de Verkman e colaboradores (2006)

Figura 1: Sítios de expressão da AQP4 no Sistema Nervoso Central

#### 2.2.4 Patogênese e patologia da NMO

Há diversos estudos que sinalizam a participação do anticorpo anti-AQP4 na patogênese da NMO, contudo vários aspectos permanecem desconhecidos e não há um modelo da doença completamente satisfatório. Citam-se alguns desses estudos:

- Alguns estudos sugerem que os títulos de anti-AQP4 se relacionam com a atividade da doença, aumentando próximo aos surtos e diminuindo após o tratamento imunossupressor; a elevação do título do anticorpo, contudo, nem sempre leva a surtos (JARIUS et al., 2008; JIAO et al., 2013). Há estudos em que não se observa esse comportamento (CHANSON et al., 2013; HINSON et al., 2009).
- A presença do anticorpo anti-AQP4 está associada a maior risco de conversão de mielite transversa longitudinal extensa a NMO (WEINSHENKER et al., 2006). Da mesma forma, pacientes com NO

têm maior risco de recorrência e conversão para NMO quando apresentam o anticorpo anti-AQP4 (MATIELLO et al., 2008).

- A injeção intratecal do soro de pacientes com NMO exacerba os achados clínicos e histopatológicos da encefalite alérgica experimental em ratos.

O anticorpo anti-AQP4 é predominantemente do isotipo IgG1 e pode ativar o sistema complemento. A conformação das isoformas da AQP4 favorece a ligação do anticorpo à AQP4 M23. O anticorpo só é patogênico na presença de proteínas do sistema complemento e seu potencial patogênico é restrito ao SNC (ISOBE et al., 2012).

O anticorpo anti-AQP4 é sintetizado fora do SNC, em alguns casos por um grupo específico de CD20. Não há produção intratecal do anticorpo, e ele não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) em condições normais. Daí, o envolvimento característico e por vezes precoce da área postrema e do hipotálamo posterior, que são áreas circunventriculares isentas de BHE. Aventa-se a possibilidade de a BHE não ser plenamente desenvolvida na porção pré-laminar do nervo óptico e nas zonas de entrada das raízes na medula espinhal, favorecendo o acesso do anticorpo a esses sítios (PAPADOPOULOS; VERKMAN, 2012).

Para causar dano às demais regiões do SNC, o anticorpo produzido periféricamente precisa atravessar a BHE. O soro de pacientes com NMO pode lesar a BHE através de mecanismo não conhecido. Anticorpos contra células endoteliais microvasculares humanas foram encontrados em pacientes com NMO anti-AQP4 positivos. Esses anticorpos reduzem a expressão das proteínas das junções estreitas (*tight junctions*) na BHE. Após a entrada do anticorpo anti-AQP4 no SNC, a BHE é adicionalmente comprometida pela lesão dos pés dos astrócitos que ocorre no decorrer do processo patológico da NMO (BUKHARI et al., 2012).

Uma vez no interior do SNC, o anticorpo se liga à AQP4 e ativa o sistema complemento, levando à formação do complexo lítico de membrana, C5b-9, que destrói os astrócitos. Neutrófilos, células NK, macrófagos, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e interferon gama amplificam o dano mediado pelo sistema complemento. Quando as proteínas reguladoras do sistema complemento nos astrócitos são disfuncionais, facilitam a injúria mediada pelo sistema complemento.

As citocinas pró-inflamatórias prolongam a sobrevivência dos linfócitos B produtores do anticorpo anti-AQP4 (BUKHARI et al., 2012; VERKMAN et al., 2011).

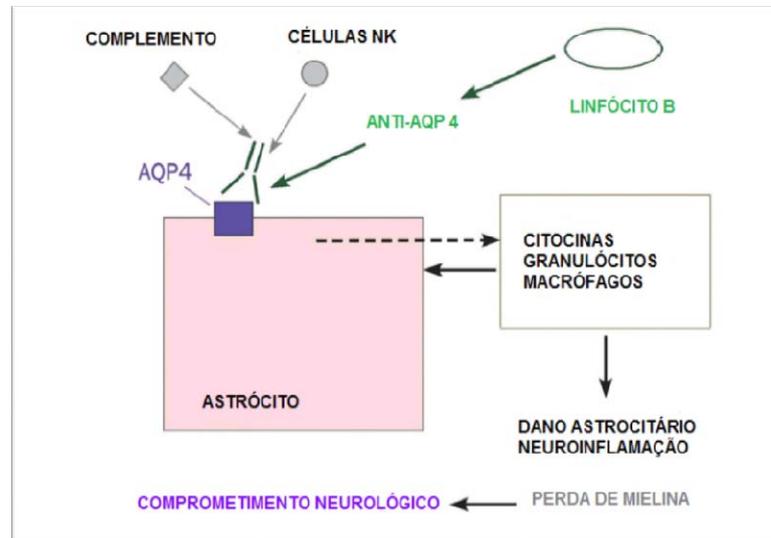
Ocorre, portanto, citotoxicidade astrocitária dependente do sistema complemento, com lise de membrana plasmática e necrose celular (MISU et al., 2007). A internalização da AQP4 não parece ter papel direto na patogênese. Também não parece haver injúria osmótica secundária a alteração da função da AQP4. Lesão dos oligodendrócitos, provavelmente secundária a excitotoxicidade do glutamato, se segue ao dano astrocitário imunomediado. Em condições normais, o glutamato é removido pelo transportador de aminoácido excitatório 2 (EAAT2), presente nos astrócitos em associação com a AQP4 (BUKHARI et al., 2012).

Na figura 2, apresenta-se modelo da patogênese da NMO.

Os achados histopatológicos da NMO auxiliam a sua diferenciação da EM. Na NMO, observa-se com frequência necrose com cavitação, hialinização dos pequenos vasos e infiltrado inflamatório perivascular. É relevante o depósito perivascular de imunoglobulinas e de complemento. O infiltrado inflamatório consiste de macrófagos, granulócitos e eosinófilos, com poucos linfócitos. Técnicas histopatológicas recentes demonstram a especificidade da fragmentação aguda dos pés e dos corpos celulares dos astrócitos e da perda da proteína ácida glial fibrilar (GFAP) perivascular como achados precoces da NMO. A preservação relativa da mielina nas lesões precoces com destruição astrocitária maciça implica que a injúria ao astrócito é o evento patológico primário na NMO. A perda de mielina em lesões subagudas da NMO reforça que se trata de um fenômeno secundário (LUCCHINETTI et al., 2014).

Em 2012, foi publicado estudo sobre o bloqueio do anticorpo anti-AQP4 como uma possibilidade terapêutica para a NMO, cujos resultados reforçaram as explicações anteriores sobre a patogênese da doença. Nesse estudo, anticorpos bloqueadores, resultantes de mutações pontuais na porção Fc que inibem a capacidade de ativação do sistema complemento, mas preservam a porção Fab que se liga à AQP4, competem com o Ac anti-AQP4. O resultado do bloqueio da AQP4 é impedir a citotoxicidade mediada pelo sistema complemento, observado em modelo animal (camundongos) e em modelos com cortes de medula espinhal. A internalização da AQP4, que pode ser desencadeada pelo anticorpo bloqueador, não se associa à doença. Daí, não é a falta de função da AQP4 e sim a

citotoxicidade astrocitária mediada pelo sistema complemento que tem relevância na patogenia da NMO (TRADTRANTIP et al., 2012).



Fonte: adaptado de Verkman e colaboradores (2011)

Figura 2: Fisiopatologia da NMO

### 2.2.5 Os métodos para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4

A detecção do anticorpo anti-AQP4 tem relevância bem estabelecida na avaliação de pacientes com doenças desmielinizantes inflamatórias do sistema nervoso central. A soropositividade tem implicações no diagnóstico, prognóstico e tratamento. Daí, a importância da disponibilização de métodos para a detecção do anticorpo com elevada sensibilidade e especificidade.

O anticorpo anti-AQP4 pode ser detectado por diversas técnicas, que se baseiam na demonstração e leitura da ligação do anticorpo presente no soro do paciente com o antígeno presente em um substrato (Figura 3). O substrato utilizado pode ser tissular, a exemplo de tecido de cerebelo de cobaia/ camundongo, ou celular, como células renais embrionárias (HEK) transfectadas para a produção de AQP4. Os ensaios usados para a leitura da ligação antígeno-anticorpo são a IFI, fluoroimunoprecipitação (FIPA), ensaio baseado em célula (CBA), radioimunoprecipitação (RIPA), ELISA e citometria de fluxo (FACS).

Em 2008, Hayakawa e colaboradores mostraram a adequada sensibilidade do método ELISA, comercialmente disponível, para a detecção do anticorpo anti-

AQP4, que se mostrou superior ao método padronizado por Lennon (HAYAKAWA et al., 2008).

Jarius e colaboradores, em 2012, também encontraram boa sensibilidade do método ELISA comercial em grupo de pacientes com SCNMO. Nos pacientes com NMO, relataram frequência de positividade de aproximadamente 76%. Amostras duplicadas e retestadas mostraram elevada concordância, atestando a reprodutibilidade do método. O seguimento longitudinal dos títulos sinalizou aumento antes de surtos. Não foi observada diferença da positividade e dos títulos entre pacientes tratados e não tratados (JARIUS et al., 2012).

Estudo multicêntrico, publicado em 2012, teve por objetivo comparar a sensibilidade e a especificidade de diferentes ensaios para a detecção de anticorpos anti-AQP4. Foram avaliadas amostras de soro de pacientes com NMO, outras SCNMO, EM, miscelânea de distúrbios autoimunes e sujeitos saudáveis. Os ensaios baseados na ligação do anticorpo a células HEK (*Human Embryonic Kidney*) 293 transfectadas com a proteína AQP4 foram os mais sensíveis, seguidos pelo ELISA-R. FIPA e IFI foram os métodos menos sensíveis. O ensaio FIPA, apesar de menos sensível, mostrou-se reprodutível e útil para o seguimento longitudinal dos títulos do anticorpo. A demanda de testes para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 tem aumentado globalmente. A *expertise* e os recursos necessários para realizar alguns desses ensaios tornam a sua aplicação em larga escala inviável. A partir dos resultados desse estudo, pode-se afirmar que os métodos comercialmente disponíveis (ELISA-RSR e CBA-E) são sensíveis e específicos para a detecção do anticorpo anti-AQP4. Sua relativa simplicidade, necessidade pequena de reagentes e possibilidade de automatização tornam viável a sua realização em laboratórios sem alto grau de especialização (WATERS et al., 2012).

O refinamento dos ensaios tem reduzido a frequência de casos de NMO soronegativos. Para a análise de novos ensaios, é fundamental a exclusão de falsos negativos e, neste contexto de pesquisa, o ensaio FACS parece ser o mais adequado (WATERS et al., 2012).

Outro estudo, realizado na Clínica Mayo e publicado em 2013, avaliou 163 pacientes com NMO submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 naquele serviço pelo método IFI baseado em tecido. Foi observada frequência de positividade de 67%. Quando 49 dos 53 pacientes soronegativos para o anticorpo anti-AQP4, que tinham soro estocado disponível, foram submetidos à pesquisa do anticorpo pelos

métodos ELISA, CBA e FACS, 30 (61%) foram reclassificados como soropositivos. Portanto, utilizando os métodos citados, a frequência de positividade aumentou para 88%. Demonstrou-se que os testes sorológicos que usam como antígeno a AQP4 recombinante são significativamente mais sensíveis do que a IFI baseada em tecido. Também nesse estudo sugere-se que os casos de NMO soronegativos sejam menos frequentes do que previamente suspeitado (JIAO et al., 2013).

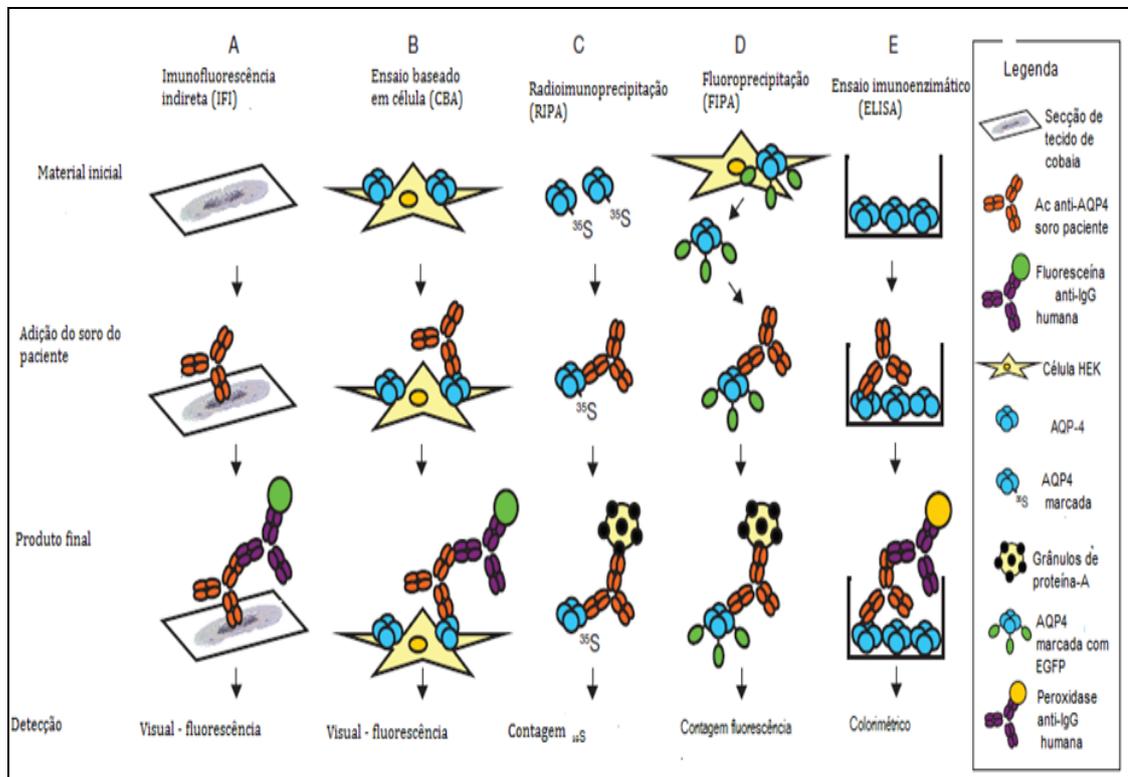
O mesmo grupo avaliou 48 pacientes com MTLE recorrente submetidos à pesquisa de anti-AQP4 pelo método IFI. A frequência de positividade por esse método, após testes repetidos, foi 75%. Quando acrescidos novos testes, seis dos 12 pacientes soronegativos passaram a ser soropositivos. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 em casos de MTLE pelo método ELISA nesse estudo foi 81% (JIAO et al., 2014).

Estudo recente avaliou a especificidade da pesquisa do anticorpo anti-AQP4 por ensaios comerciais validados. Em uma amostra representativa da população da Califórnia, composta por 1040 pacientes com o diagnóstico de esclerose múltipla, brancos não hispânicos na sua maioria, observou-se frequência de falso-positivos de 0,5% e 0,1% pelos métodos ELISA-RSR e CBA-E, respectivamente (PITTOCK et al., 2014).

A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 em pacientes brasileiros com NMO não está definida. Em 2008, Adoni e colaboradores publicaram um estudo de 28 pacientes com NMO recorrente que foram submetidos à pesquisa do anticorpo pelo método de IFI padronizado por Lennon. Observou-se frequência de positividade de 64,3%, sendo maior entre pacientes afrodescendentes (75%). Não houve diferença significativa entre sexos. Foram também avaliados 11 pacientes com NO recorrente, 13 pacientes com MTLE recorrente e 20 pacientes com EM. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 foi 27,3% na NO recorrente e 23% na MTLE recorrente. Nenhum paciente com EM apresentou pesquisa de anti-AQP4 positiva, confirmando a elevada especificidade do método (ADONI et al., 2008).

Papais-Alvarenga e colaboradores (2012) descreveram as características de 45 casos brasileiros de mielite transversa aguda idiopática, 26 deles submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 pelo método IFI, com frequência de positividade de 26,9%. Dezesete casos foram classificados como MTLE, todos recorrentes. Os

casos de MTLE tiveram início mais tardio, pior curso clínico e maior frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 (41,2%).



Fonte: Waters e colaboradores (2012)

Figura 3: Ensaios para detecção do Ac anti-AQP4

Em outras populações ocidentais, encontramos relatos de soroprevalência do anticorpo anti-AQP4 na NMO entre 32 e 77,3%, conforme apresentado na figura 4 (ASGARI et al., 2011; BIZZOCO et al., 2009; CABRE; GONZÁLEZ-QUEVEDO; BONNAN, 2009; COLLONGUES et al., 2010; COSSBURN et al., 2012; JARIUS et al., 2012; MEALY et al., 2012). A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 parece ser maior em populações orientais (TAKAHASHI et al., 2007).

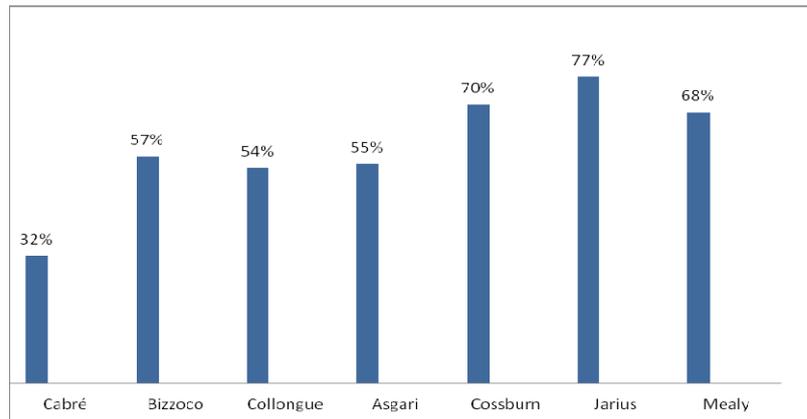


Figura 4: Positividade do Ac anti-AQP4 em séries ocidentais de NMO conforme critérios de Wingerchuk e colaboradores (2006)

Estudos que avaliam o comportamento da positividade e dos títulos do anticorpo anti-AQP4 ao longo do tempo, sua correlação com surtos e severidade da doença, mostram resultados conflitantes (CHANSON et al., 2013; HAYAKAWA et al., 2008; HINSON et al., 2009; JARIUS et al., 2008; 2012; TAKAHASHI et al., 2007; WATERS et al., 2012). Esses estudos são apresentados no apêndice A.

### 2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA NMO - UM CONCEITO EM EVOLUÇÃO

A NMO é uma doença inflamatória do sistema nervoso central com prognóstico menos favorável do que a EM e com abordagem terapêutica distinta (KIMBROUGH et al., 2012). Daí a importância do diagnóstico precoce baseado em critérios robustos.

Em 1999, Wingerchuk e colaboradores descreveram a história natural da NMO em 71 pacientes e analisaram dados demográficos, clínicos e achados no líquido e na ressonância magnética de encéfalo e coluna. A maioria dos pacientes (48/71) apresentou curso recorrente. Pacientes com curso monofásico usualmente apresentaram mielite e NO sequencial com curto intervalo de tempo entre os eventos, em média cinco dias, e recuperação limitada. Pacientes com curso recorrente apresentaram intervalo longo entre os eventos, em média 166 dias, e as recorrências foram mais graves e frequentes nos primeiros três anos. A incapacidade se acentuou a cada recorrência e cerca de um terço dos pacientes apresentaram mielite cervical com extensão para o tronco cerebral e insuficiência

respiratória. Achados em exames complementares foram distintos da EM típica, incluindo pleocitose líquórica (superior a 50 células/mm<sup>3</sup>), com predomínio polimorfonuclear, e lesão medular extensa em estudos de RM. Os resultados dessa análise foram utilizados para a elaboração dos critérios diagnósticos da NMO, que tinham como objetivo principal diferenciar a NMO da EM. Esses critérios, apresentados na tabela 1, incluem três critérios absolutos (NO, mielite aguda e ausência de expressão de doença em outros sítios) e seis critérios de suporte, que apoiam o diagnóstico quando presentes, mas não o excluem quando ausentes. Os autores apontaram a arbitrariedade dos critérios e sugeriram a necessidade de validação prospectiva (WINGERCHUK et al., 1999).

Com o tempo, tornou-se evidente que havia limitações nos critérios apresentados, em particular a exigência de ausência de acometimento de outros sítios no sistema nervoso central além de nervos ópticos e medula. Ademais, o diagnóstico precoce de formas incompletas, antes da ocorrência de eventos graves, por vezes irreversíveis e com elevada morbimortalidade, não era ainda possível.

Tabela 1: Critérios diagnósticos NMO, Wingerchuk e colaboradores (1999)

---

O diagnóstico requer todos os critérios absolutos e um critério maior ou dois critérios menores.

**Critérios Absolutos:**

- Neurite óptica
- Mielite Aguda
- Nenhuma evidência de doença clínica além de nervos ópticos e medula espinhal

**Critérios Maiores:**

- RM do encéfalo negativa para EM no início do quadro, conforme critérios de Paty et al
- RM da medula espinhal com alteração de sinal longitudinal extensa  $\geq 3$  segmentos medulares
- Exame de Líquor com pleocitose  $> 50$  cels/mm<sup>3</sup> ou  $> 5$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>

**Critérios Menores:**

- NO bilateral
- NO severa com acuidade visual permanente  $< 20/200$ , em pelo menos um olho
- Déficit motor grave permanente (MRC  $\leq 2$ ) em um ou mais membros

---

Cels: células, MRC: Medical Research Council, NO: neurite óptica.

Fonte: Wingerchuk e colaboradores (1999)

Cientes das limitações dos critérios diagnósticos de 1999 e a partir da descoberta do anticorpo anti-AQP4, Wingerchuk e colaboradores, em 2006, propuseram a revisão dos critérios diagnósticos de NMO (tabela 2). Os autores

calcularam a sensibilidade e especificidade de cada critério diagnóstico proposto e as várias combinações, utilizando uma amostra de 96 pacientes com NMO e 33 pacientes com EM. A melhor combinação encontrada mostrou sensibilidade de 99% e especificidade de 90% para o diagnóstico de NMO e consistiu da combinação de dois dentre três elementos: lesão medular longitudinal extensa, RM de encéfalo sem critérios para EM no início do quadro e soropositividade do anticorpo anti-NMO (WINGERCHUK et al., 2006).

Tabela 2: Critérios diagnósticos NMO, Wingerchuk e colaboradores (2006)

---

Presença dos dois critérios principais:

- Neurite óptica aguda.
- Mielite transversa aguda.

Mais dois dentre os três critérios de suporte:

- RM de cérebro não evidenciando critérios para o diagnóstico de esclerose múltipla
  - RM de medula espinhal mostrando lesão contígua de três ou mais segmentos medulares
  - Anticorpos anti-aquaporina 4 positivos.
- 

Fonte: Wingerchuk e colaboradores (2006)

Várias observações se seguiram:

- A partir da análise de estudos prospectivos e retrospectivos de pacientes com mielite transversa longitudinal extensa e neurite óptica recorrente, foi possível constatar o risco aumentado de conversão para NMO em pacientes soropositivos para o anticorpo anti-AQP4, justificando o início precoce de tratamento imunossupressor.
- A detecção do anticorpo anti-AQP4 em diversos casos de esclerose múltipla óptico-espinhal asiática e os achados histopatológicos semelhantes aos da NMO sugerem se tratar da mesma doença.
- Diversos pacientes com NMO são soropositivos para outros autoanticorpos, como FAN, anti-SSA, anti-SSB e alguns deles têm critérios clínicos para outras doenças autoimunes.
- Pacientes com critérios clínicos para LES e SS e soronegativos para anti-AQP4 não costumam apresentar NMO. Acredita-se, hoje, que pacientes com NMO anti-AQP4+ e que têm critérios para LES, SS ou outras doenças autoimunes, na verdade apresentem coexistência das patologias.

Daí, em 2007, Wingerchuk e colaboradores definiram um grupo de condições que foram catalogadas como síndromes do complexo NMO (Tabela 3), que podem apresentar a mesma patogenia e se beneficiar da mesma terapêutica da NMO (WINGERCHUK et al., 2007).

Tabela 3: Síndromes do complexo NMO

---

Neuromielite óptica

Formas limitadas da neuromielite óptica:

- MTLE idiopática ( $\geq 3$  segmentos medulares na RM), monofásica ou recorrente
- NO monocular recorrente ou bilateral simultânea

Esclerose múltipla óptico-espinhal Asiática (OSMS)

NO ou MTLE associada a doenças autoimunes sistêmicas

NO ou MTLE associada a lesões cerebrais típicas da NMO (hipotálamo, corpo caloso, periventricular linear, tronco cerebral)

---

MTLE: mielite transversa longitudinal extensa; NO: neurite óptica; NMO: neuromielite óptica; RM: ressonância magnética

Fonte: Wingerchuk e colaboradores (2007)

A Sociedade Norte Americana de Esclerose Múltipla (United States National Multiple Sclerosis Society - NMSS) propôs, em 2008, critérios diagnósticos para a NMO (tabela 4). Diferentemente dos critérios revisados de Wingerchuk e colaboradores (2006), exige-se a presença de lesão medular extensa. Nesse caso, o intervalo de tempo para a realização da RM de coluna após um surto de mielite assume ainda maior relevância, uma vez que exames muito precoces (antes de 48 horas após o início dos sintomas) podem não revelar a extensão completa do comprometimento medular, e exames tardios podem sugerir a presença de diversas placas menores, resultantes da fragmentação da lesão longitudinal extensa original, ao longo da remissão. Nesses critérios, são reconhecidas como típicas da doença algumas lesões no hipotálamo, bulbo e outras áreas do tronco cerebral com alta expressão de AQP4. Não é reconhecida a possível associação da NMO com doenças autoimunes como a Síndrome de Sjögren (MILLER et al., 2008).

O aumento significativo do número de relatos de manifestações atípicas de NMO, caracterizadas pela presença de sintomas de tronco cerebral, hipotalâmicos ou cerebrais associados à presença do anticorpo anti-AQP4 levou à expansão do conceito de síndromes do complexo da neuromielite óptica, ou espectro da NMO, recentemente denominado espectro expandido da NMO. Para essa classificação,

exige-se a presença de uma das cinco síndromes clínicas a seguir citadas associada à positividade do anticorpo anti-AQP4 ou a lesões típicas da NMO em RM de encéfalo. As síndromes clínicas compreendem NO bilateral, monofásica, recorrente ou simultânea; mielite transversa longitudinal extensa; sintomas de tronco cerebral recorrentes; sintomas hipotalâmicos recorrentes; sintomas cerebrais recorrentes. O conceito de espectro expandido da NMO não foi ainda validado em séries prospectivas ou retrospectivas, o que limita a sua aplicação na prática clínica, mas a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce de doença severa é, sem dúvida, atraente (LANA-PEIXOTO; CALLEGARO, 2012).

Tabela 4: Critérios diagnósticos da NMO, NMSS, 2008

---

Critérios Maiores - todos necessários, mas podem ser separados por intervalo de tempo não especificado

---

- NO em um ou ambos os olhos
  - Mielite transversa, clinicamente completa ou incompleta, associada à evidência radiológica de lesão medular que se estenda por 3 ou mais segmentos nas imagens ponderadas em T2, quando o exame é realizado no episódio agudo de mielite
  - Não haver evidência de sarcoidose, vasculite, LES ou SS clinicamente manifestos, ou outra explicação para o quadro
- 

Critérios menores - ao menos um deve ser satisfeito

---

- RM de encéfalo mais recente deve ser normal ou não deve preencher os critérios de Barkhof para o diagnóstico de EM
  - Presença de alterações de sinal em T2 na RM de encéfalo, não satisfazendo os critérios de Barkof para EM
  - Presença de lesões hipotalâmicas e no tronco cerebral em RM de encéfalo
  - Presença de hipersinal linear periventricular ou no corpo caloso, mas não lesões ovoides ou com aspecto de dedos de Dawson
  - Teste positivo para anticorpo anti-NMO/AQP4 no soro ou líquido
- 

NO: neurite óptica, LES: lúpus eritematoso sistêmico, SS: síndrome de Sjögren, RM: ressonância magnética, EM: esclerose múltipla, NMO: neuromielite óptica, AQP4: aquaporina 4

Fonte: Miller e colaboradores (2008)

## 2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA NMO

### 2.4.1 A epidemiologia da NMO

A NMO tem um perfil epidemiológico diferente da EM. A idade média habitual de início da NMO é na quarta ou quinta década, mas também afeta crianças e idosos. Existe predomínio do sexo feminino mais polarizado do que na EM, com relação mulher: homem variando entre 5:1 e 11:1. O predomínio do sexo feminino é mais marcante nas formas recorrentes (média 9:1).

Fatores genéticos parecem predispor à NMO. Foi identificada a associação da NMO com HLA-DRB1\*03 em franceses e brasileiros (BRUM et al., 2010; ZEPHIR; FAJARDY; OUTTERYCK, 2009) e com HLA-DPB1\*0501 em japoneses e chineses (MATSUSHITA; MATSUOKA; ISOBE, 2009).

Uma pequena proporção de pacientes com NMO (cerca de 3%) têm parentes próximos com essa condição, mas a ocorrência familiar é mais comum do que seria esperada pela frequência da doença na população geral. Os casos de NMO familiar são semelhantes aos casos esporádicos no que diz respeito à apresentação clínica, idade de início, distribuição por sexo, e frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4. A susceptibilidade genética à NMO parece ser complexa (MATIELLO et al., 2010).

A incidência e a prevalência da NMO são pouco estudadas. Em revisão sistemática da literatura, encontrou-se incidência de 0,053 a 0,40/100.000 habitantes/ano e prevalência de 0,52 a 4,4 por 100.000 habitantes, na dependência da área geográfica (MARRIE; GRYBA, 2013). A NMO ocorre com maior frequência em nações com maior proporção de população não-caucasiana. A prevalência da NMO é muito maior em países asiáticos. Estudos japoneses mostram que cerca de 20-30% das DDII daquele país são NMO (KIRA, 2003). A experiência da clínica neurológica da *John Hopkins Medical Institution* revela significativa predileção racial por afroamericanos (OH; LEVY, 2012).

Não dispomos de estudos de prevalência da NMO em nosso país. A revisão dos diagnósticos do Projeto Atlântico Sul, ao longo de 10 anos de seguimento (1999-2009), revelou que a NMO corresponde a 6.8% das doenças inflamatórias idiopáticas do SNC na cidade de São Paulo e a 20.5% no Rio de Janeiro (PAPAI-ALVARENGA et al., 2014).

Poucos são os estudos epidemiológicos que descrevem as características de NMO na população brasileira. Em revisão da literatura realizada no site de buscas Pubmed, em 05/07/2014, utilizando como palavras-chave *neuromyelitis optica* e *Brazil*, foram encontrados 51 artigos publicados previamente. Dentre eles, foram identificadas quatro séries de casos em que aspectos epidemiológicos foram analisados.

Papais-Alvarenga e colaboradores apresentaram em 2002, portanto antes da descoberta do anticorpo anti-AQP4, a primeira série de casos brasileiros de NMO. Foram incluídos 24 pacientes com diagnóstico baseado nos critérios de Wingerchuk e colaboradores (1999), que foram seguidos prospectivamente por períodos de um a cinco anos. O curso recorrente foi o mais frequente (87,5%). Observou-se maior comprometimento funcional nos casos de NMO em comparação com casos de EM; o comprometimento motor foi mais grave no grupo de pacientes afrodescendentes. Seis pacientes (25%) faleceram devido à insuficiência respiratória secundária a mielite cervical. Necropsia foi realizada em dois pacientes, com observação de severo dano inflamatório à medula espinhal e nervos ópticos, destruição da substância branca, cavitação, micróglia abundante e raros linfócitos (PAPAI-ALVARENGA et al., 2002).

Alves-Leon e colaboradores (2008) descreveram as características de 28 pacientes com o diagnóstico de NMO, conforme critérios de Wingerchuk e colaboradores (1999), seguidos em seu serviço entre 2003 e 2005. Os casos de NMO corresponderam a 16,8% das doenças desmielinizantes do SNC no período. Metade dos casos foi classificada como afrodescendentes e a manifestação inaugural mais comum foi forma limitada da doença, em particular NO. O curso clínico foi recorrente em 92,8% dos casos. A evolução pareceu menos grave do que a de outras séries; menos de 20% dos casos alcançaram EDSS  $\geq$  6, e não houve óbitos durante o seguimento, mesmo considerando o tempo de evolução superior a 10 anos. Em estudos clássicos, estimam-se 30% de óbitos após cinco anos de evolução. Não foi encontrada relação entre EDSS, número total de surtos ou intervalo para a primeira recorrência (ALVES-LEON et al., 2008).

Em 2008, Adoni e colaboradores apresentaram as características clínicas e paraclínicas de 28 pacientes com NMO recorrente. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método IFI foi 64,3% (ADONI et al., 2008).

Bichuetti e colaboradores (2009) relataram as características de coorte clínica retrospectiva de 41 pacientes com NMO recorrente. Menos da metade dos casos foram submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 (n=17). Observou-se início mais precoce e menor relação mulher-homem em comparação com outros estudos. A taxa anual de recorrências e o índice de progressão da doença foram calculados, assim como o tempo para alcançar EDSS 6. Pacientes que atingiram EDSS 6 tiveram maior EDSS na admissão (traduzindo pior recuperação do primeiro evento). Idade no início, duração da doença, sexo e taxa anual de recorrências não mostraram correlação com o desfecho. Houve cinco mortes, devido a complicações de mielite cervical (insuficiência respiratória ou sepse). Pacientes com mielite como manifestação inicial apresentaram maiores taxas anuais de recorrência, mas não houve diferença quanto ao índice de progressão da doença. Daí, nesse estudo, a recuperação funcional após o primeiro evento, independente da manifestação clínica inicial, foi o fator prognóstico de severidade identificado (BICHUETTI et al., 2009).

Estudo que avaliou a contribuição genética das diferentes etnias em pacientes brasileiros com NMO, mediante a avaliação de marcadores informativos de ancestralidade, revelou que a contribuição genética europeia é a predominante (BRUM et al., 2013).

#### **2.4.2 Quadro clínico da NMO**

O fenótipo típico da NMO é bem ilustrado nos critérios diagnósticos de Wingerchuk e colaboradores (2006): pacientes com neurite óptica, unilateral ou bilateral, e mielite aguda, concomitantes, sequenciais ou com intervalo de tempo variado entre elas, que apresentam lesões medulares longitudinais extensas, sem lesões encefálicas características da EM (WINGERCHUK et al., 2006).

A doença é recorrente em mais de 80% dos casos e se associa frequentemente a incapacidade severa. As lesões medulares são habitualmente completas, com paraplegia ou tetraplegia, nível sensitivo e comprometimento esfinteriano. O comprometimento visual é severo e frequentemente irreversível. A presença do anticorpo anti-AQP4 prediz pior recuperação da acuidade visual (MATIELLO et al., 2008).

É reconhecida a associação da NMO com outras doenças autoimunes, em particular tireoidites e SS. Observa-se a associação da NMO com a *miastenia gravis* (MG). É frequente a positividade de outros autoanticorpos no soro de pacientes com NMO, particularmente FAN, anti-SSA e anti-SSB (WINGERCHUK; WEINSHENKER, 2012).

### 2.4.3 O acometimento medular na NMO

A mielite na NMO é mais grave do que na EM. As lesões medulares costumam ser completas, o que justifica o quadro de fraqueza muscular severa e simétrica, o prejuízo de todas as modalidades sensitivas abaixo do nível da lesão e o comprometimento esfinteriano na fase aguda.

Espasmos tônicos dolorosos (ETD) são particularmente frequentes na mielite da NMO inclusive ao longo da recuperação. ETD são contrações musculares tônicas paroxísticas que afetam um ou mais membros e duram, em geral, menos de um minuto. Podem ser desencadeados por movimentos voluntários, estímulos sensoriais ou hiperventilação. De fisiopatologia incerta, parecem estar associados à ativação axonal secundária a transmissão efática cruzada em áreas de desmielinização. Podem simular os espasmos flexores associados à espasticidade, mas não melhoram com o uso de medicações antiespásticas. Apresentam boa resposta ao tratamento com carbamazepina. Em estudo retrospectivo de 37 pacientes com NMO e 68 pacientes com EM, 43% dos pacientes com NMO experimentaram espasmos tônicos dolorosos e apenas 10% daqueles com EM (TAKAI et al., 2010). Em outro estudo que avaliou 19 pacientes com NMO, 95% dos pacientes apresentaram espasmos tônicos dolorosos (ABAROA et al., 2013).

Ressonância magnética de coluna obtida na fase aguda da mielite na NMO tem grande chance de revelar lesão medular central, que se estende por três ou mais segmentos medulares. Nos estágios mais tardios, são comuns atrofia e cavitação.

#### **2.4.4 A neurite óptica na NMO**

A apresentação clínica da neurite óptica consiste de baixa da acuidade visual uni ou bilateral, com severo prejuízo da visão central, associada a dor retro-ocular que se acentua com a movimentação dos olhos. A avaliação do fundo de olho pode revelar papiledema ou ser normal nos casos de neurite óptica retrobulbar.

Classicamente, a neurite óptica na NMO é grave e cursa com recuperação limitada (PAPAI-ALVARENGA et al., 2008).

Os potenciais evocados visuais (PEV) na NMO podem revelar padrão distinto do habitualmente observado nos casos de neurite óptica na EM (atraso de P100). Na neurite óptica associada à NMO, o padrão mais característico nos estudos de PEV é de ausência de resposta ou diminuição da amplitude de P100, com latência preservada (NETO et al., 2013).

Estudo recente avaliou os fatores que favorecem o diagnóstico de NMO frente a um paciente com o primeiro episódio de neurite óptica. A partir do estudo de 24 pacientes com NMO e 55 pacientes com EM, observou-se que na NMO o acometimento bilateral e a ausência de resposta replicável no potencial evocado visual são mais frequentes, assim como o acometimento do quiasma óptico, observado em 25% dos pacientes com NMO e em nenhum paciente com EM. Não houve diferença do edema e realce do nervo óptico entre os grupos (LIM et al., 2014).

Anormalidades vasculares na retina têm sido relatadas na NMO, incluindo atenuação dos vasos peripapilares e estreitamento arteriolar focal. Tomografia de coerência óptica tem demonstrado maior afinamento das fibras nervosas da retina na NMO do que na EM. Esse achado também é encontrado em pacientes com mielite recorrente e pesquisa de anti-AQP4+ (SCHNEIDER et al., 2012).

#### **2.4.5 O acometimento encefálico na NMO**

A NMO foi, por muito tempo, considerada uma doença sem acometimento encefálico. A RM de encéfalo normal ou sem critérios para o diagnóstico de EM no início do quadro é considerada critério de suporte para o seu diagnóstico.

Diversos estudos têm revelado que anormalidades encefálicas não são raras na NMO. Antes da descoberta do anticorpo anti-AQP4, alterações em RM de encéfalo eram relatadas em 13-46% dos pacientes com NMO. Hoje, considera-se que 50-85% dos pacientes com NMO, de acordo com os critérios diagnósticos de 2006, têm alterações na RM de encéfalo (KIM; PARK; LEE, 2010).

As lesões encefálicas assintomáticas são as mais comuns na NMO (PITTOCK et al., 2006). O envolvimento encefálico sintomático é também frequente na doença e pode ser o quadro inaugural (KIM; PARK; LEE, 2010). As manifestações mais comuns do envolvimento encefálico da NMO são sintomas de tronco cerebral, como soluços persistentes durando mais de 48 horas, náuseas, vômitos intratáveis, diplopia e disfunção bulbar; e encefalopatia, evidenciada por rebaixamento do nível de consciência, confusão mental, crises epiléticas, hemiparesia e disartria (CHAN et al., 2011).

Em um estudo em 83 pacientes com NMO anti-AQP4+, 18% apresentaram envolvimento encefálico sintomático como manifestação inaugural da doença, sendo que 53% deles tiveram manifestações de encefalopatia e 47% tiveram sintomas de tronco cerebral. O tempo médio para o desenvolvimento de NO ou mielite após o primeiro sintoma encefálico foi 21 meses (KIM et al., 2011).

Envolvimento encefálico sintomático é mais comuns em crianças com NMO, com alteração da consciência, oftalmoparesia, ataxia, crises epiléticas, vômitos intratáveis e soluços recorrentes (MCKEON; LENNON; LOTZE, 2008).

Na RM de encéfalo de pacientes com NMO, frequentemente são encontradas lesões inespecíficas. Em geral, são lesões pequenas, com menos de 3 mm de diâmetro, hiperintensas nas sequências T2 e Flair, localizadas na substância branca profunda cerebral, no tronco cerebral e no cerebelo (PITTOCK et al., 2006).

Há, porém, lesões que são características da NMO e distintas daquelas da EM (figura 5). Em sua maioria, a distribuição das lesões características corresponde aos sítios de maior expressão da AQP4, mas há lesões características da NMO em locais em que a expressão da AQP4 não é particularmente alta (PITTOCK et al., 2006).

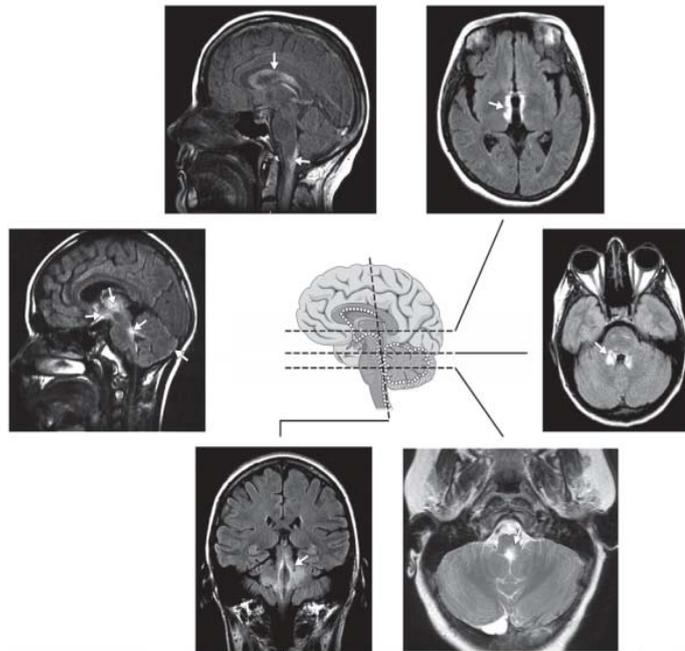
São consideradas lesões características da NMO no encéfalo (KIM et al., 2012; PITTOCK et al., 2006):

- Lesões periependimárias ao redor do terceiro ventrículo (envolvimento de tálamo e hipotálamo) e do aqueduto cerebral. As lesões hipotalâmicas podem estar associadas à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), narcolepsia, hipotermia, hipotensão, hipersonolência, obesidade, hipotireoidismo, hiperprolactinemia, amenorreia secundária, galactorreia, anorexia e perda ponderal.
- Lesões do tronco cerebral adjacentes ao quarto ventrículo. Essas lesões podem ser contíguas às lesões medulares cervicais, e podem envolver os pedúnculos cerebelares. Podem ser assintomáticas ou cursar com manifestações de acometimento de tronco cerebral. Soluços e vômitos intratáveis são manifestações particularmente comuns dessas lesões, que podem envolver a área postrema e o núcleo do trato solitário.
- Lesões periependimárias ao redor dos ventrículos laterais. Essas lesões são localizadas muito próximas aos ventrículos, delineando o epêndima, com aspecto edematoso e heterogêneo. Podem se estender para os hemisférios cerebrais, formando lesões extensas e confluentes. O corpo caloso é acometido ao redor de 20% dos casos e as lesões são múltiplas, grandes, edematosas, heterogêneas, por vezes envolvendo toda a extensão do corpo do corpo caloso e o esplênio (aspecto de arco de ponte). Por sua vez, na EM, as lesões do corpo caloso são muito menores, localizam-se na interface caloso-septal, e nos terços médio e posterior do corpo caloso.
- Lesões envolvendo o trato corticoespinhal. Essas lesões foram consideradas as mais comuns em uma coorte coreana de pacientes com NMO anti-AQP4+. Elas podem ser unilaterais, bilaterais, envolver o braço posterior da cápsula interna, pedúnculo cerebral ou seguir todo o trajeto do trato. Não se sabe o porquê do acometimento desse trato, que não tem expressão elevada de AQP4. Pode haver hemiparesia como manifestação clínica associada (KIM; PARK; LEE, 2010).
- Lesões hemisféricas extensas. Lesões maiores que três centímetros na substância branca hemisférica, tumefativas, que seguem os tratos/fascículos. Em geral, não há efeito de massa ou realce pelo contraste paramagnético, mas pode haver realce irregular com padrão de “nuvem”. O aspecto dessas lesões pode ser bem semelhante a outras lesões da substância branca hemisférica como tumores primários, linfoma,

leucoencefalopatia posterior reversível (PRESS). Contudo, elas costumam ser encontradas no contexto de outras lesões características da NMO. Podem estar associadas à hemiparesia, defeitos de campo visual ou encefalopatia.

- Envolvimento cortical e realce leptomeníngeo. São pouco comuns e, em geral, encontradas em pacientes com encefalopatia.

A maioria das lesões encefálicas na NMO não tem realce pelo contraste paramagnético. As lesões hemisféricas extensas e as lesões periependimárias ao redor dos ventrículos laterais são as que mais comumente apresentam realce. O padrão de realce mais comum é “em nuvem”, heterogênea, com margens pouco definidas. O padrão de realce nodular, comum na EM, é raramente encontrado (KIM et al., 2011).



Fonte: Pittock e colaboradores (2006)

Figura 5: Lesões encefálicas em sítios de alta expressão de AQP4

Alguns pacientes com ADEM têm lesões desmielinizantes extensas na medula e encefálicas semelhantes à NMO. É importante considerar a NMO no diagnóstico diferencial de ADEM.

Bichuetti e colaboradores (2008) relataram as características de seis casos brasileiros de NMO com alterações encefálicas típicas da doença, cinco deles com envolvimento de tronco cerebral (BICHUETTI et al., 2008). Pires e colaboradores (2012) descreveram os achados nos estudos de RM de encéfalo de 24 casos brasileiros de NMO, sendo que 19 apresentavam exames anormais e dois apresentaram alterações típicas da doença (PIRES et al, 2012).

#### 2.4.6 NMO na infância

Os relatos de NMO na infância são pouco frequentes.

Em estudo prospectivo incluindo pacientes de 1 a 15 anos, em que foram analisados os primeiros eventos de afecção desmielinizante inflamatória idiopática adquirida do sistema nervoso central, NMO foi o diagnóstico final em 1,6% dos casos. Nesse estudo, que incluiu 125 pacientes, 66,4% foram classificados como CIS (dentre esses, 26% seriam classificados como EM segundo os critérios de McDonald, 2010) e 32% como ADEM (ABSOUND et al., 2013).

A primeira série de casos de NMO na infância foi relatada em 1996. Eram nove pacientes, com curso clínico monofásico e evolução relativamente benigna. Na ocasião, foram citados 18 casos de NMO na infância, relatados na literatura inglesa, também com evolução benigna, ficando menos de um terço dos casos com algum déficit neurológico (JEFFERY; BUNCIC, 1996). Vale lembrar que, na época, os critérios diagnósticos para a doença não estavam estabelecidos e não fora descoberto o anticorpo específico. Daí, ser maior o risco de equívocos diagnósticos.

Hoje, sabe-se que também na infância são mais comuns os casos de NMO recorrente, observado em até 93% dos casos soropositivos para o anticorpo anti-AQP4, e que a evolução não é benigna.

A baixa incidência/prevalência da NMO na população infantil dificulta a definição acurada das características demográfica, clínicas e paraclínicas da doença nessa faixa etária. A idade média encontrada em relatos recentes varia de 10 a 14 anos, e 2 anos foi a idade de início mais precoce. Há predomínio do sexo feminino, principalmente nos casos soropositivos para o anticorpo anti-AQP4. Em um estudo que incluiu 88 pacientes com NMO soropositivos para anti-AQP4, 5% eram crianças,

e a relação ♀: ♂ foi 9:1. Observou-se maior porcentagem de pacientes brancos (TILLEMA; MC KEON, 2012).

Na tabela 5, apresentamos os resultados dos relatos recentes de NMO na infância.

Tabela 5: Estudos de casos pediátricos de NMO

	Local	N	♀: ♂	Idade de início - média (variação)	Raça branca: não-branca	Anti-AQP4 +	Lesões RM de encéfalo	Curso recorrente
Collongues et al. 2011	Multic.	12	3:1	14,5 (4,1- 17,9)	2:1	8/12	6/12	12/12
Peña et al. 2011	Multic.	6	5:1	11 (5-13)	5:1	4/5	4/6	6/6
Hupke 2010	Centro único	6	2:1	9,7 (5-14)	5:1	1/6	3/6	2/5
Lotze 2008	Centro único	9	9:0	14 (1,9-16)	1: 4,5	7/9	9/9	9/9
McKeon, Lennon e Lotze (2008)	--	58	9:1	12 (4-18)	0,4: 1	58/58	54/58	54/58
Banwell 2008	Multic.	17	1,4:1	10,4 (4,4- 15,2)	2,3: 1	8/17	9/17	9/17
Jeffery e Buncic, 1996	Centro único	9	1:2	7 (4-12)	SR	NA	¾	0/9

NA: não se aplica, SR: sem registro, Multic: multicêntrico.

Fonte: Adaptação de tabela de Tillema e Mc Keon (2012).

Estima-se que mais da metade das crianças com NMO apresentem lesões encefálicas na ressonância magnética, com predomínio no hipotálamo, tronco cerebral e substância branca hemisférica. No estudo de McKeon, Lennon e Lotze (2008), 66% dos 58 pacientes apresentaram lesões encefálicas na RM de encéfalo e, dentre eles, 68% tiveram manifestações clínicas associadas, incluindo soluços, náuseas, vômitos, diplopia, oftalmoparesia, vertigem, hiponatremia, irregularidade do ciclo menstrual (MCKEON; LENNON; LOTZE, 2008).

Em estudo de Peña e colaboradores (2011), a neurite óptica foi a manifestação inicial mais comum, o acometimento foi bilateral e o prognóstico ruim, com evolução para severa baixa visual e atrofia de papila. Mielite longitudinal extensa foi observada em todos os casos e o comprometimento encefálico foi detectado em 80% dos casos (PEÑA et al., 2011).

Considerando a apresentação clínica variada da NMO na infância, muitas vezes dominada por manifestações de encefalopatia, o diagnóstico da doença nessa

faixa etária é um desafio. Para ilustrar a dificuldade diagnóstica, citamos o caso de anorexia isolada, sem evidência clínica de mielite ou NO, em uma criança que se mostrou soropositiva para o anticorpo anti-AQP4 (FUNG; TSUNG; DALE, 2012).

Justamente devido ao acometimento encefálico frequente em pacientes com NMO na infância, a doença muitas vezes é confundida com ADEM, que tem maior incidência nessa faixa etária e que pode cursar com mielite longitudinal extensa.

A ADEM, com maior frequência, é precedida por infecção viral ou vacinação, mas esse relato é insuficiente para descartar a possibilidade de NMO. O diagnóstico de NMO deve ser lembrado e a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 deve ser realizada, uma vez que prognóstico e tratamento diferem significativamente entre as patologias.

#### **2.4.7 NMO de início tardio**

A maior parte dos casos de NMO tem início entre a terceira e a quarta década. Poucos são os relatos de NMO de início tardio, após os 50 anos.

Em estudo multicêntrico de 2013, foram encontrados, entre 430 pacientes com NMO, 63 casos com manifestação clínica inicial entre 50 e 82 anos de idade. As características demográficas foram semelhantes aos casos de início mais precoce (93% caucasianos, 80% sexo feminino, 85% soropositivos para o anticorpo anti-AQP4). Foi observado severo comprometimento motor, mas a função visual mostrou-se relativamente preservada. A idade mais avançada no início do quadro foi um fator preditor isolado de EDSS superior a quatro. Morte foi predita por dois fatores independentes: idade mais avançada no início do quadro e maior taxa anual de recorrências (COLLONGUES et al., 2013).

Na literatura, encontramos apenas seis casos de NMO com início após os 70 anos (AMORIM; ROCHA-FILHO, 2014; COLLONGUES et al., 2013; LEFAUCHER et al., 2011; SOUZA et al., 2013).

#### 2.4.8 NMO soronegativa para o anticorpo anti-AQP4

O anticorpo anti-AQP4 é um importante biomarcador para o diagnóstico da NMO e tem papel na patogênese da doença. Contudo, o anticorpo está ausente em 5-40% dos pacientes com NMO, na dependência do método diagnóstico adotado. A presença de autoanticorpos em pacientes soronegativos e o alvo da resposta imunitária nesses casos permanecem desconhecidos.

Recentemente, tem sido sugerido que o anticorpo anti-glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (anti-MOG) esteja presente nesse grupo de pacientes. A frequência e a relevância para o diagnóstico e o prognóstico, contudo, permanecem não esclarecidas. Mader e colaboradores (2011) mostraram pela primeira vez que um subgrupo de pacientes com NMO soronegativos para anti-AQP4 exibe resposta imunitária mediada pelo anticorpo anti-MOG (MADER et al., 2011).

Foi apresentado no vigésimo nono ECTRIMS, em outubro de 2013, um estudo que teve por objetivo determinar a frequência de positividade do anticorpo anti-MOG em 49 pacientes com NMO (22 soropositivos e 27 soronegativos) e em 48 pacientes com EM. O anticorpo anti-MOG foi encontrado em 15% dos pacientes com NMO soronegativos e em nenhum paciente com NMO soropositivo ou com EM. Os autores chamaram a atenção para o possível papel do anticorpo anti-MOG no diagnóstico desse grupo de pacientes, mas ressaltaram a necessidade de estudos adicionais para elucidar a questão (PROEBSTEL et al., 2013).

As células do sistema nervoso central que expressam MOG diferem daquelas que expressam AQP4. Células da microglia, como células apresentadoras de antígenos, são capazes de apresentação cruzada de MOG e AQP4. Dessa forma, esses dois antígenos podem ter papel importante na indução da NMO (GRABER et al., 2008).

Estudos recentes revelam a existência de diferenças clínicas entre pacientes com NMO soropositivos para anti-AQP4 e para anti-MOG. Pacientes soropositivos para anti-MOG têm menos surtos, apresentam melhor recuperação dos ataques, são mais jovens, em geral do sexo masculino, com maior chance de envolvimento do cone medular e de estruturas da substância cinzenta (SATO et al., 2012; 2014).

## 2.5 TRATAMENTO DA NMO

### 2.5.1 Tratamento atual

O tratamento indicado nos ataques da neuromielite óptica é a pulsoterapia com metilprednisolona e, nos casos resistentes, a plasmaferese (BONNAN; CABRE, 2012).

O tratamento de manutenção ou tratamento preventivo é baseado na imunossupressão e não está direcionado para a causa da NMO. É realizado com corticosteroides orais, azatioprina, rituximab, mitoxantrona, ciclofosfamida e micofenolato mofetil. Muitas são as possíveis reações adversas. Os regimes de tratamento variam amplamente, e a raridade da doença tem limitado a realização de ensaios clínicos randomizados de larga escala (KIM et al., 2011; SATO et al., 2012; TREBST et al., 2014).

Podemos concluir que os tratamentos atuais estão direcionados para a redução da resposta inflamatória (imunossupressão) e para a redução dos anticorpos anti-AQP4 (plasmaferese e depleção de linfócitos B).

O tratamento adotado para a EM pode promover piora da NMO. O Interferon Beta está associado ao aumento dos títulos do anticorpo anti-AQP4 e das recorrências da NMO. Há relatos que sugerem que o natalizumab é prejudicial para a NMO. A droga, que é um anticorpo monoclonal contra a alfa-4-integrina, inibe macrófagos, que expressam essa proteína, e não afeta os neutrófilos, que não a expressam. O papel dos macrófagos na NMO não está esclarecido, mas acredita-se que eles tenham o papel de depurar os debris celulares produzidos pela toxicidade astrocitária e infiltração de granulócitos (PALACE et al., 2010).

### 2.5.2 Tratamentos futuros

Novos tratamentos deverão apresentar como alvos componentes específicos da patogênese da doença e incluir:

- Bloqueadores da ligação do anticorpo anti-AQP4 à AQP4 (TRADTRANTIP et al., 2012);

- Anticorpos monoclonais contra CD20: incluindo ofatumumab e ocrelizumab, que apresentam mecanismos de ação distinto do rituximab e estão em avaliação em ensaios clínicos para o tratamento da EMRR, mas com possível indicação futura para o tratamento da NMO (COLLONGUES et al., 2011);
- Regulação ou inibição do sistema complemento: cita-se o estudo fase I/II, em progresso com pacientes com NMO anti-AQP4+, na clínica Mayo, com o eculizumab, que inibe a geração de C5a e a formação do complexo de ataque de membrana (COLLONGUES et al., 2011);
- Redução do glutamato com o objetivo de minimizar a excitotoxicidade (COLLONGUES et al., 2011);
- Imunoablação completa e subsequente reconstituição com células autólogas, como terapia de indução, em estudo de fase I em pacientes com NMO anti-AQP4+ (COLLONGUES et al., 2011).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4, pelo método ELISA, em pacientes com NMO e outras SCNMO atendidos na Unidade Brasília da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever características clínicas e paraclínicas dos casos, de acordo com a situação sorológica.
- Analisar fatores que possam influenciar a positividade do método: situação clínica (surto ou remissão) e tratamento imunossupressor no momento da coleta do material para o exame.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 CASUÍSTICA

A população fonte deste estudo foram os pacientes submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA na Unidade Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, entre novembro de 2009 e julho de 2012.

A amostra selecionada incluiu os pacientes com o diagnóstico de neuromielite óptica ou outras síndromes do complexo da neuromielite óptica (NO bilateral ou recorrente, MTLE, síndrome de tronco cerebral e encefalopatia), conforme critérios de inclusão e exclusão que serão posteriormente descritos.

O diagnóstico de NMO foi baseado nos critérios de Wingerchuk e colaboradores (2006). Os primeiros episódios de neurite óptica e mielite transversa foram denominados eventos índices. Designou-se evento inicial a primeira manifestação clínica da doença, que pode ou não corresponder a um evento índice.

Casos em que houve eventos adicionais, antes ou depois dos dois eventos índices necessários para o diagnóstico da doença, foram classificados como NMO recorrente.

Os eventos índices foram classificados como simultâneos quando ocorreram em intervalo de até um mês.

O diagnóstico de mielite transversa idiopática foi baseado nos critérios definidos em 2002 (tabela 6). Não foram excluídos da avaliação inicial pacientes com evidências clínicas ou sorológicas de doenças do tecido conectivo, frente à possível associação com SCNMO.

Foi considerada mielite transversa longitudinal extensa aquela que, em estudo de ressonância magnética de coluna, apresentou acometimento medular com extensão maior ou igual a três segmentos medulares (correspondente a três ou mais corpos vertebrais). O acometimento medular foi caracterizado como alteração de sinal e aumento de volume medular na fase aguda e por alteração de sinal e/ou atrofia medular na fase crônica.

Foi classificada como síndrome de tronco cerebral a apresentação com vômitos incoercíveis, soluços persistentes ou outras manifestações de acometimento dessa região, a exemplo de diplopia associada à oftalmoparesia, nistagmo, disfagia, ataxia.

Foi classificada como encefalopatia a apresentação com comprometimento do nível ou conteúdo da consciência e/ou com manifestações hemisféricas.

Casos de EM foram utilizados como controle interno para a avaliação da especificidade do anticorpo anti-AQP4. O diagnóstico de EM foi baseado nos critérios de McDonald de 2005 (POLMAN et al., 2005), opção do serviço no período contemplado. O serviço tem adotado, na prática clínica, os critérios de McDonald revisão 2010 (POLMAN et al., 2011) de forma mais regular desde o ano 2013.

A investigação diagnóstica realizada no serviço para as patologias contempladas encontra-se descrita no apêndice B.

Tabela 6: Critérios diagnósticos de mielite transversa

---

Critérios diagnósticos para Mielite Transversa Idiopática

- ✓ Disfunção motora, sensitiva ou autonômica atribuída a comprometimento medular espinal;
- ✓ Sinais e/ou sintomas bilaterais, não necessariamente simétricos;
- ✓ Nível sensitivo claramente definido;
- ✓ Exclusão de etiologia compressiva;
- ✓ Inflamação medular demonstrada por pleocitose líquórica, aumento do índice de IgG intratecal ou realce medular pelo contraste paramagnético;
- ✓ Progressão ao nadir entre 4h e 21 dias.

---

Critérios de exclusão

- ✓ História de radiação espinal nos últimos 10 anos
- ✓ Déficits clínicos claramente atribuídos à oclusão da artéria espinal anterior
- ✓ Presença de malformação arteriovenosa
- ✓ Evidência clínica ou sorológica de doença do tecido conectivo (sarcoidose, doença de Behçet, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e outras)
- ✓ Manifestações neurológicas de doenças bacterianas ou virais
- ✓ Anormalidades encontradas na ressonância magnética sugestivas de esclerose múltipla
- ✓ História clínica de neurite óptica

---

Fonte: *Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002*

#### 4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram definidos como casos os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- ✓ Qualquer faixa etária;

- ✓ Casos novos ou antigos;
- ✓ Diagnóstico de NMO conforme os critérios de Wingerchuk e colaboradores (2006);
- ✓ Diagnóstico de outras possíveis síndromes do complexo neuromielite óptica, incluindo:
  - NO bilateral e/ou recorrente;
  - MTLE monofásica ou recorrente;
  - NO e mielite transversa não extensa, sem critérios para o diagnóstico de Esclerose Múltipla;
  - Síndrome de tronco cerebral idiopática.
- ✓ Diagnóstico certificado por neurologista e com investigação concluída.

#### 4.1.2 Critério de Exclusão

Foram excluídos os casos de MTLE, NO ou NMO associados a doenças inflamatórias sistêmicas em que a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 foi negativa.

## 4.2 MÉTODOS

Após a definição dos casos, os dados foram coletados por consulta ao prontuário eletrônico que é acessado através do nome completo ou número de registro de cada paciente e contém informações sócio-demográficas e dados relativos aos atendimentos realizados, resultados de exames complementares e histórico de internações.

A pesquisa sérica do anticorpo anti-AQP4 foi realizada pelo método ELISA comercial. O kit comercial para a pesquisa quantitativa do anticorpo anti-AQP4 em soro humano é fornecido pela companhia inglesa RSR *Limited – Diagnostics for Autoimmunity* e consta de placas com 96 poços revestidos com antígeno AQP4. Todas as etapas do método foram automatizadas no serviço, conforme as recomendações do fabricante. Para o diagnóstico positivo da pesquisa do anticorpo anti-AQP4 foi utilizado o *cut off* 5 U/mL. Informações sobre o Kit comercial são encontradas no site [www.rsrltd.com](http://www.rsrltd.com).

As imagens de ressonância magnética de coluna e encéfalo foram reavaliadas pela autora e, em caso de divergência com os laudos radiológicos, os exames foram discutidos com radiologista com experiência em doenças desmielinizantes.

Foram registradas as seguintes variáveis:

✓ Dados demográficos e clínicos:

- Iniciais do paciente e registro hospitalar;
- Sexo/Gênero: masculino ou feminino;
- Etnia/Cor da pele: branco, mestiço (miscigenação de branco com ameríndio), afrodescendente (miscigenação de branco com negro), asiático (incluindo miscigenações com brancos), índio;
- Idade no evento inicial;
- Classificação do evento inicial: NO isolada, MTLE isolada, NO e MTLE simultâneas, síndrome do tronco cerebral;
- Recuperação após o evento inicial: completa, parcial ou ausente;
- Intervalo de tempo entre os eventos índices, expresso em meses;
- Situação funcional na última avaliação, traduzida pela pontuação EDSS (ANEXO A);
- Doenças inflamatórias sistêmicas associadas;
- Tratamento adotado para prevenção;
- Situação no momento da coleta do sangue para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4: em surto (considerado até quatro semanas após o início do novo evento) ou em remissão; com ou sem tratamento imunossupressor;
- Afecção de tronco cerebral ao longo do seguimento;
- Insuficiência respiratória ao longo do seguimento;
- Manifestações de encefalopatia ao longo do seguimento.

✓ Dados paraclínicos

- Anticorpo anti-AQP4: positivo ou negativo, título (quando positivo);
- Estudo do Líquor: presença de pleocitose, hiperproteinorraquia, aumento do índice de síntese de IgG intratecal, bandas oligoclonais exclusivas;
- Características dos potenciais evocados visuais: normal, atraso de P100, diminuição de amplitude de P100 ou ausência de resposta replicável;

- Características da ressonância magnética de coluna: lesão longitudinal extensa, lesão central, presença de cavitação, presença de realce pelo contraste paramagnético;
- Características da ressonância magnética de encéfalo: normal, alterações inespecíficas, critérios para esclerose múltipla, típica da NMO (KIM et al., 2012);
- Pesquisa de outros autoanticorpos: FAN, anti-SSA, anti-SSB, antitireoglobulina, anticardiolipina, antitransglutaminase e antiendomísio.

Os exames citados foram realizados nos surtos ou como parte da investigação diagnóstica sem relação temporal com surtos.

As variáveis foram registradas em tabela Excel.

#### 4.3 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, de corte transversal, descritivo e analítico, realizado em centro único.

#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitados os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos conforme a resolução número 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012. Foram adotadas estratégias para garantir o anonimato dos sujeitos e a impossibilidade do uso dos dados em âmbitos diferentes aos da pesquisa.

Foi obtida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar de estudo que utiliza exclusivamente os dados do prontuário eletrônico, os exames laboratoriais e de imagem que fazem parte da rotina de investigação de pacientes com doenças inflamatórias do sistema nervoso central atendidos no serviço. Por se tratar de estudo retrospectivo, há pacientes com os quais foi perdido o contato e pacientes que faleceram.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e posteriormente inserido na Plataforma Brasil, onde está disponível para pesquisas através no seguinte endereço eletrônico: <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisa.jsf>.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis expressas em média  $\pm$  desvio padrão, a comparação entre os grupos (anti-AQP4+ e anti-AQP4-) se deu pela utilização do teste t de *Student* quando apresentavam distribuição gaussiana ou pelo teste de Mann-Whitney quando não apresentavam distribuição gaussiana.

Para as variáveis expressas em frequência, a comparação entre os grupos (anti-AQP4+ e anti-AQP4-) se deu pelo uso do teste de qui-quadrado, ou pelo teste exato de Fisher quando mais de 20% das caselas apresentaram frequência esperada inferior a 5.

Considerou-se significativo valor  $p < 0,05$ .

Os dados foram analisados pelo aplicativo SAS 9.3.

## 5 RESULTADOS

No período do estudo, duzentos e dez pacientes foram submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA no serviço. Após a análise dos prontuários eletrônicos, os pacientes foram assim classificados:

- ✓ Neuromielite óptica: 34 pacientes;
- ✓ Mielite transversa longitudinal extensa idiopática: 40 pacientes
- ✓ (25 MTLE monofásicas e 15 MTLE recorrentes);
- ✓ Neurite óptica recorrente: 1 paciente;
- ✓ Afecção isolada do tronco cerebral: 1 paciente;
- ✓ Neurite óptica + mielite não extensa: 1 paciente;
- ✓ Esclerose múltipla: 60 pacientes;
- ✓ Mielite transversa idiopática não extensa: 18 pacientes;
- ✓ Mielopatia secundária<sup>1</sup>: 24 pacientes;
- ✓ ADEM: 7 pacientes;
- ✓ Miscelânea<sup>2</sup>: 24 pacientes.

Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 77 casos de SCNMO; os demais 133 casos foram classificados como não portadores de SCNMO (Figura 6).

---

<sup>1</sup> Foram consideradas mielopatias secundárias: HAM-TSP (2); mielopatia vascular (10); mielopatia espondiloartrósica (1); mielopatia carencial (2); mielopatia lúpica (1); mielopatia vacuolar/HIV (2); neurolues (1); mielite ou mielorradiculite esquistossomótica (4); meningomielite por tuberculose (1).

<sup>2</sup> Foram classificadas como miscelânea: paraparesia espástica progressiva de etiologia obscura (4); mielorradiculite não esquistossomótica (3); síndrome de Guillain-Barré (3); tumor medular (3); leucodistrofia (1); doença do neurônio motor (1); neuroBehçet (2); miastenia gravis (1); mitocondriopatia (1); transtorno somatoforme (2); doenças inflamatórias do SNC sem classificação definida (2); malformação de Chiari e estado pré-siringe (1).

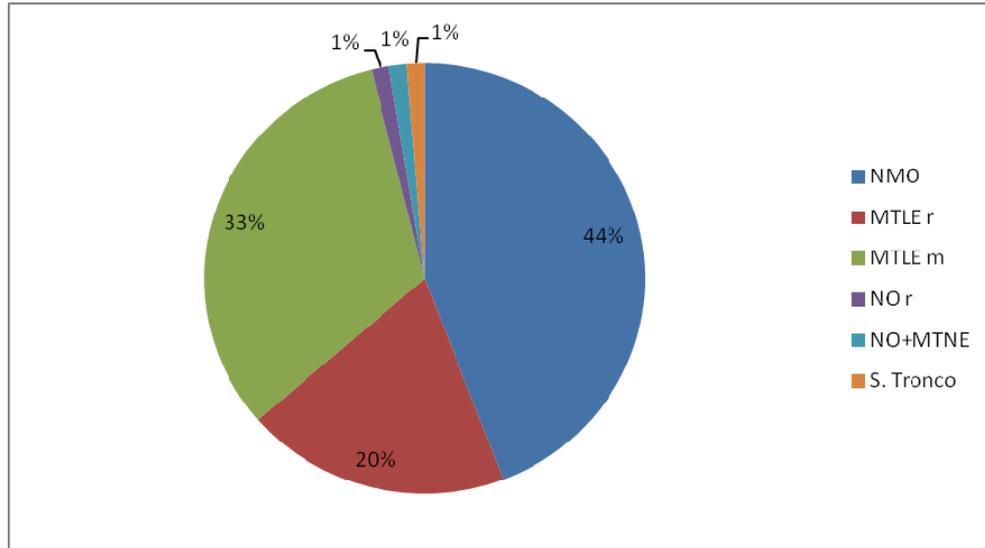


Figura 6: Distribuição da amostra

### 5.1 POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-AQP4

Na presente amostra, 25 dos 34 casos com o diagnóstico de NMO apresentaram pesquisa positiva do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA padronizado no hospital SARAH, o que corresponde à frequência de positividade de 73,5%. Quando considerados apenas os casos de NMO recorrente, a frequência de positividade foi 76%. Nas demais síndromes do complexo NMO, a positividade da pesquisa do anticorpo anti-AQP4 foi mais baixa, conforme apresentado na tabela 7.

A pesquisa do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA neste estudo mostrou elevada especificidade para a NMO (100%), uma vez que não houve resultado positivo nos demais 133 pacientes com outras patologias, inclusive nos 60 casos com o diagnóstico de EM.

Para pesquisar a influência da atividade da doença e do tratamento imunossupressor sobre a positividade da pesquisa do anticorpo anti-AQP4, foi comparada a situação sorológica em casos de NMO e a situação clínica (estar ou não em surto) e o tratamento (estar ou não em uso de medicação imunossupressora) no momento da coleta da amostra de sangue (Tabela 8).

Nenhuma variável apresentou associação significativa com a positividade ou negatividade do anticorpo anti-AQP4, ou seja, não se observou influência da

atividade da doença e do tratamento imunossupressor sobre a positividade do anticorpo anti-AQP4 na amostra.

Tabela 7: Frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 - SCNMO

Diagnóstico	Anti-AQP4+ (n)	Anti-AQP4- (n)	Frequência de positividade (%)
SCNMO	40	37	51,9
NMO	25	9	73,5
NMO recorrente	18	5	76,0
Outras SCNMO	15	28	34,9
MTLE	13	27	32,5
MTLE monofásica	5	20	25,0
MTLE recorrente	8	7	53,3

SCNMO: síndromes do complexo da neuromielite óptica; NMO: neuromielite óptica; MTLE: mielite transversa longitudinal extensa; AQP4: aquaporina 4

Tabela 8: Características dos casos de NMO na coleta do sangue para a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 e situação sorológica

Características*	Total	anti-QP4 +	anti-AQP4-	p-valor
Em surto				1,0000 <sup>a</sup>
Não	28 (82,4)	20 (80,0)	8 (88,9)	
Sim	6 (17,6)	5 (20,0)	1 (11,1)	
TTT imunossupressor				0,6921 <sup>a</sup>
Não	10 (29,4)	8 (32,0)	2 (22,2)	
Sim	24 (70,6)	17 (68,0)	7 (77,8)	

TTT: tratamento, \* Valores expressos em n (%), a) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher ou exato de Qui-quadrado

## 5.2 SÍNDROMES DO COMPLEXO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

A amostra foi constituída por 77 pacientes com SCNMO, sendo 34 pacientes com NMO e 43 pacientes com outras SCNMO.

A idade média no início do quadro foi 37,8 anos (4 - 68 anos) e a relação mulher: homem foi 4,9: 1. Vinte e um pacientes (27,2%) apresentavam outra doença autoimune (doença tireoidiana: 7 casos, diabetes tipo 2: 7 casos, S. Sjögren: 4 casos, artrite reumatoide: 2 casos, hepatite autoimune: 1 caso) e 36 pacientes (46,7%) tinham outros autoanticorpos positivos.

Tratamento imunossupressor de manutenção foi instituído em 56 pacientes (72,7%). Foi possível observar que o tratamento foi indicado com maior frequência nos casos de NMO e MTLE recorrente (91,2% e 93,3% dos casos, respectivamente). Apenas nove dos 25 pacientes com MTLE monofásica (36%) receberam a indicação de tratamento imunossupressor de manutenção. No grupo NMO, 27 pacientes (79%) foram tratados com azatioprina, na dose de 2 a 3 mg/Kg/dia, associada à prednisona em 59% dos casos. Uma paciente foi tratada com rituximab, uma recebeu pulsos mensais de metilprednisolona e ciclofosfamida e uma foi tratada com prednisona isoladamente. No grupo MTLE recorrente, 13 pacientes foram tratados com azatioprina (87%), associada à prednisona em nove casos. No grupo MTLE monofásica, seis pacientes foram tratados com azatioprina (24%), associada à prednisona em dois casos, dois receberam prednisona isolada, um foi tratado com mitoxantrona e um com pulsos de ciclofosfamida intravenosa.

Dentre os 74 pacientes que cursaram com mielite, 55 (74,3%) apresentaram comprometimento da medula cervical e 68 (91,9%) apresentaram lesão medular central. Achados característicos da NMO na RM de encéfalo foram observados em 12 pacientes (15,6%).

A única paciente com neurite óptica recorrente apresentou o primeiro episódio aos 37 anos de idade e, ao longo de 26 anos de evolução, apresentou quatro novos episódios de NO, sempre monocular, com alternância entre os lados. O intervalo de tempo para a primeira recorrência foi inferior a um ano. Por ocasião da última avaliação no período de seguimento, ela apresentava EDSS 4 (acuidade visual 20/200 no olho D e 20/60 no olho E). Ela apresentava potenciais evocados visuais não replicáveis (ausentes) e achados inespecíficos na RM de encéfalo. Além do anticorpo anti-AQP4 positivo, apresentava FAN reagente, sem critérios para o diagnóstico de LES ou outras doenças autoimunes. Fez o uso de azatioprina por alguns anos e, por opção pessoal, encontra-se sem tratamento imunossupressor há mais de cinco anos, sem novas recorrências.

A paciente com acometimento isolado do tronco cerebral apresentou evento monofásico aos 19 anos de idade (tempo de seguimento: 3 anos). Ela foi tratada na fase aguda com pulsoterapia com metilprednisolona e posteriormente prednisona oral e azatioprina. Apresentou necrose avascular da cabeça do fêmur, a prednisona foi suspensa e o tratamento imunossupressor foi mantido com azatioprina isolada. Evoluiu com melhora parcial do quadro e, por ocasião da última avaliação,

apresentava EDSS 2. Ela não apresentava comorbidades conhecidas e não tinha outros autoanticorpos positivos.

### 5.2.1 Características demográficas e clínicas dos casos de NMO

Nos 34 casos de NMO, foi observado predomínio do sexo feminino, com relação mulher: homem de 7,5: 1. A idade média de início foi  $34,6 \pm 12,2$  anos. Seis casos apresentaram início tardio, com manifestação clínica inicial após os cinquenta anos de idade, e cinco casos tiveram início na infância, antes dos dezesseis anos de idade.

Em sete casos, não foram encontradas referências quanto à etnia/cor de pele. Quinze dentre os 27 casos em que a informação estava disponível foram considerados brancos (55,6%), onze (40,7%) foram considerados afrodescendentes e uma paciente foi considerada mestiça. Dez dentre os onze pacientes afrodescendentes tiveram pesquisa do anticorpo anti-AQP4 positiva (frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4: 90,9%).

Vinte e um casos (61,8%) apresentaram como manifestação inicial evento isolado de neurite óptica ou mielite. Seis casos (17,6%) apresentaram manifestações de afecção do tronco cerebral no início do quadro, sendo que em quatro deles a afecção do tronco cerebral foi a manifestação isolada inicial da doença. Dez casos (29,4%) apresentaram manifestações de afecção do tronco cerebral ao longo da evolução. Três casos (9%) apresentaram insuficiência respiratória associada à mielite cervical. Cinco casos (15%) cursaram com encefalopatia. Nove casos (26,5%) apresentaram comorbidades autoimunes, sendo a mais frequente a tireoidopatia, observada em cinco deles (55,5%).

O curso clínico foi recorrente em 25 casos (73,5%) e o tempo médio de duração da doença foi  $8,0 \pm 5,6$  anos.

Os eventos índices foram simultâneos em 24% dos casos de NMO recorrente e em 44% dos casos de NMO monofásica.

A recuperação do evento inicial foi completa em menos de um terço dos casos. Houve dois óbitos ao longo do seguimento, secundários a complicações infecciosas. A mediana do EDSS na última avaliação foi  $6,5 \pm 4,0$ . Seis casos

(17,6%) apresentaram EDSS na última avaliação  $\leq 3$ , mas apenas um deles tinha tempo de evolução superior a 10 anos, caracterizando forma benigna da doença.

O caso de evolução benigna é o de uma mulher afrodescendente, cujo início do quadro ocorreu aos 17 anos com manifestações de afecção do tronco cerebral (diplopia, estrabismo, vômitos, cefaleia, vertigem, desequilíbrio na marcha e disfagia), com recuperação completa após pulsoterapia com metilprednisolona. O segundo evento ocorreu após dois anos, novamente com afecção de tronco cerebral (ptose palpebral bilateral) e recuperação completa. O diagnóstico clínico inicial foi EM. O primeiro estudo do Líquor mostrou bandas oligoclonais exclusivas, mas esse achado não se repetiu em estudos subsequentes. Foram observados títulos elevados de anticorpo anticardiolipina, mas não havia critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAAF). Ela apresentou, até o término do período de seguimento, sete eventos. O diagnóstico de NMO foi estabelecido em 2009, doze anos após o início do quadro, quando ela apresentou mielite transversa longitudinal extensa cervicotorácica e foi submetida à pesquisa do anticorpo anti-AQP4. Atualmente encontra-se em tratamento com azatioprina, sem recorrências desde 2009. Apresenta, como sequela, alteração do controle urinário.

As características demográficas e clínicas do grupo são apresentadas na tabela 9 e no apêndice C.

Tabela 9: Características demográficas e clínicas por positividade de NMO

<b>Características</b>	<b>Total</b>	<b>Anti-QP4+</b>	<b>Anti-AQP4-</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>				0,2809 <sup>b</sup>
Feminino	30 (88,2)	23 (92,0)	7 (77,8)	
Masculino	4 (11,8)	2 (8,0)	2 (2,2)	
<b>Idade</b>	34,6 $\pm$ 17,2	33,8 $\pm$ 17,3	37,0 $\pm$ 17,7	0,6396 <sup>a</sup>
<b>Etnia</b>				0,2188 <sup>b</sup>
Branco	15 (55,6)	9 (45,0)	6 (85,7)	
Afrodescendente	11 (40,7)	10 (50,0)	1 (14,3)	
Mestiço	1 (3,7)	1 (5,0)	0 (0,0)	
<b>Manifestação Inicial</b>				0,9010 <sup>b</sup>
NO	10 (29,4)	7 (28,0)	3 (33,3)	
MTLE	11 (32,4)	9 (36,0)	2 (22,2)	
NO e MTLE simultâneas	8 (23,5)	5 (20,0)	3 (33,3)	
Síndrome de tronco	5 (14,7)	4 (16,0)	1 (11,1)	
<b>Comorbidade autoimune</b>				0,6701 <sup>b</sup>

<b>Características*</b>	<b>Total</b>	<b>Anti-QP4+</b>	<b>Anti-AQP4-</b>	<b>p-valor</b>
Não	25 (73,5)	19 (76,0)	6 (66,7)	
Sim	9 (26,5)	6 (24,0)	3 (33,3)	
<b>Recuperação 1º evento</b>				0,7695 <sup>b</sup>
Ausente	6 (17,6)	5 (20,0)	1 (11,1)	
Parcial	19 (55,9)	13 (52,0)	6 (66,7)	
Completa	9 (26,5)	7 (28,0)	2 (22,2)	
<b>Recorrências</b>				0,4254 <sup>b</sup>
Não	9 (26,5)	6 (24,0)	3 (33,3)	
Sim	25 (73,5)	19 (76,0)	6 (66,7)	
<b>Tempo de Doença Anos</b>	8,0 ± 5,6	8,0 ± 5,7	7,9 ± 5,6	0,9603 <sup>a</sup>
<b>EDSS<sup>#</sup></b>	6,5 ± 4,0	6,0 ± 4,0	8,0 ± 1,5	0,0807 <sup>c</sup>

NMO: neuromielite óptica, AQP4: aquaporina 4, EDSS: escala expandida de incapacidade, \* Valores expressos em média ± desvio padrão ou n (%), # Valores expressos em mediana ± Intervalo inter-quartil, a) p-valor calculado pelo teste t de Student, b) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher, c) p-valor calculado pelo teste de Mann-Whitney

Foi realizada a comparação entre os casos de NMO de acordo com pesquisa positiva ou negativa do anticorpo anti-AQP4. Nenhuma variável demográfica ou clínica apresentou associação significativa com a positividade ou negatividade do anticorpo anti-AQP4 na amostra. Podemos observar que, apesar de não estatisticamente significativa, houve maior proporção de mulheres e afrodescendentes no grupo anti-AQP4+.

### 5.2.2 Características paraclínicas dos casos de NMO

Os achados dos exames de imagem, neurofisiológicos e laboratoriais são apresentados na tabela 10 e no apêndice C.

Tabela 10: Características paraclínicas por positividade de NMO

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
Pleocitose no LCR				0,6518 <sup>a</sup>
Não	21 (67,7)	17 (70,8)	4 (57,1)	
Sim	10 (32,3)	7 (29,2)	3 (42,9)	
Hiperproteínoorraquia				0,3839 <sup>a</sup>
Não	19 (61,3)	16 (66,7)	3 (42,9)	
Sim	12 (38,7)	8 (33,3)	4 (57,1)	
Síntese IgG intratecal				1,0000 <sup>a</sup>
Dentro valores referência	28 (96,6)	22 (95,6)	6 (100,0)	
Aumentado	1 (3,4)	1 (4,4)	0 (0,0)	
BOEL				0,2069 <sup>a</sup>
Ausentes	28 (96,6)	23 (100,0)	5 (83,3)	
Presentes	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (16,7)	
RM de coluna				
Lesão Central				0,2809 <sup>a</sup>
Não	4 (11,8)	2 (8,0)	2 (22,2)	
Sim	30 (88,2)	23 (92,0)	7 (77,8)	
Cavitação				1,0000 <sup>a</sup>
Não	25 (73,5)	18 (72,0)	7 (77,8)	
Sim	9 (26,5)	7 (28,0)	2 (22,2)	
Segmentos afetados				0,3202 <sup>a</sup>
Cervical	5 (14,7)	5 (20,0)	0 (0,0)	
Cervicotorácico	19 (55,9)	14 (56,0)	5 (55,6)	
Holomedular	3 (8,8)	2 (8,0)	1 (11,1)	
Torácico	7 (20,5)	4 (16,0)	3 (33,3)	
Captação de Contraste				1,0000 <sup>a</sup>
Não	19 (55,9)	14 (56,0)	5 (55,6)	
Sim	15 (44,1)	11 (44,0)	4 (44,4)	
RM de Encéfalo				1,0000 <sup>a</sup>
Normal	7 (20,6)	5 (20,0)	2 (22,2)	
Típica NMO	8 (23,5)	6 (24,0)	2 (22,2)	
Inespecífica	19 (55,9)	14 (56,0)	5 (55,6)	
Potencial Evocado Visual				0,7818 <sup>a</sup>
Ausente	12 (37,5)	9 (39,1)	3 (33,3)	
Atraso	13 (40,6)	9 (39,1)	4 (44,5)	
Diminuição	2 (6,3)	2 (8,7)	0 (0,0)	
Normal	5 (15,6)	3 (13,1)	2 (22,2)	
Outros autoanticorpos				0,4620 <sup>a</sup>
Presentes	19 (55,9)	15 (60,0)	4 (44,4)	
Ausentes	15 (44,1)	10 (40,0)	5 (55,6)	

NMO: neuromielite óptica, AQP4: aquaporina 4, RM: ressonância magnética, BOEL: bandas oligoclonais exclusivas do líquido, \* Valores expressos em n (%), a) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher ou exato de Qui-quadrado

Trinta e um casos foram submetidos a estudo do líquido. Quinze (44,1%) apresentaram estudo normal. Pleocitose foi observada em 10 casos (32,3%) e hiperproteínoorraquia em 12 casos (38,7%). A pesquisa de bandas oligoclonais exclusivas foi realizada em 29 pacientes, e apenas um caso mostrou positividade (não incluída a paciente com BOEL não persistente).

A presença de outros autoanticorpos, além do anti-AQP4, foi observada em 55,9% dos casos, na sua maioria FAN reagente.

Todos os casos apresentaram lesão medular longitudinal extensa em pelo menos uma ressonância magnética de coluna (figura 7). A lesão medular foi central em 88,2% dos casos (figura 8) e comprometeu predominantemente o segmento cervicotorácico (55,9%).



Figura 7: RM de coluna de MTLE. Imagem ponderada em T2. Corte sagital. Hipersinal que se estende para o bulbo e aumento do calibre medular.

A ressonância magnética de encéfalo mostrou-se anormal em 79,4% dos casos, ao longo do seguimento. Achados típicos da NMO, por vezes sutis como a alteração de sinal no hipotálamo apresentada na figura 9, foram observados em oito casos (23,5%).

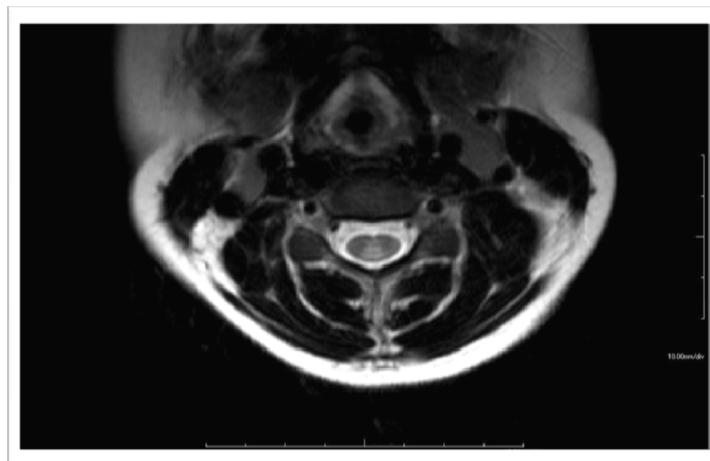


Figura 8: RM de coluna cervical, ponderada em T2. Corte axial. Presença de lesão medular central.

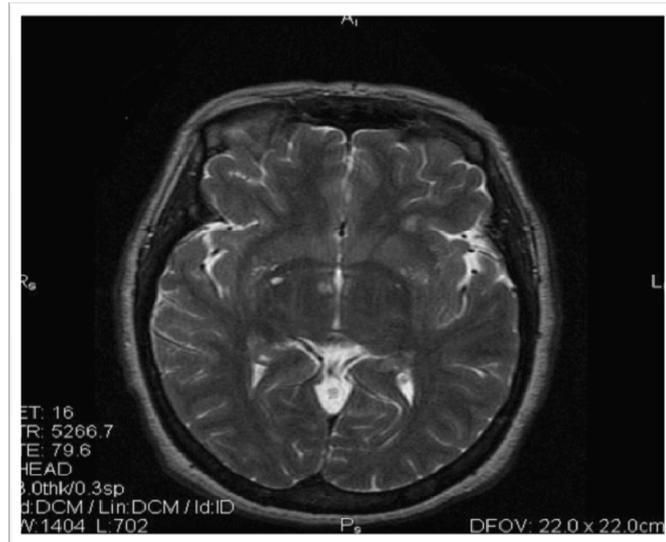


Figura 9: RM de encéfalo, ponderada em T2. Corte axial  
Hipersinal em hipotálamo.

Os potenciais evocados visuais foram anormais em 27 dos 32 casos submetidos ao estudo (84,4%). Quatorze casos (51,9%) apresentaram ausência de resposta ou diminuição da amplitude de P100 e os demais mostraram atraso da resposta.

Nenhuma variável paraclínica apresentou associação significativa com a positividade ou negatividade do anticorpo anti-AQP4.

### 5.2.3 NMO de início na infância

Cinco casos apresentaram a primeira manifestação da NMO antes dos 16 anos de idade. A idade média no primeiro evento foi 7,6 anos (variação de 4 - 13 anos) e o tempo médio de duração da doença foram seis anos. A relação mulher: homem foi 1,5: 1. Três casos (60%) apresentaram curso clínico recorrente. Em todos os casos observou-se grave comprometimento funcional, que pode estar relacionado ao diagnóstico tardio da doença e instituição tardia de tratamento imunossupressor adequado. Em nenhum dos casos fora aventado o diagnóstico de NMO antes da admissão no serviço. Três deles tinham o diagnóstico de ADEM, uma paciente tinha o diagnóstico de EM e um paciente tinha o diagnóstico de seqüela de mielite. Neste paciente o diagnóstico foi estabelecido quando ele apresentou neurite

óptica, cerca de nove anos após o evento inicial de mielite. Três casos (60%) apresentaram pesquisa do anticorpo anti-AQP4 positiva.

Todos os pacientes apresentaram lesão medular extensa em estudos de RM. Os estudos realizados próximos aos surtos de mielite revelaram alteração extensa de sinal e edema medular (figura 10). Os estudos realizados mais tardiamente em relação ao surto mostraram atrofia medular, focos de hipersinal descontínuos em T2 e desenvolvimento de severa escoliose em três casos (figura 11).

Três casos apresentaram lesões encefálicas extensas em estudos de RM (figura 12), um deles com manifestação neurológica associada (hemiparesia esquerda).

Foi observada severa pleocitose no estudo do líquido em um caso (21.600 células, com 79% de polimorfonucleares), com rápida normalização após pulsoterapia com metilprednisolona. Nenhum caso apresentou bandas oligoclonais exclusivas no líquido.

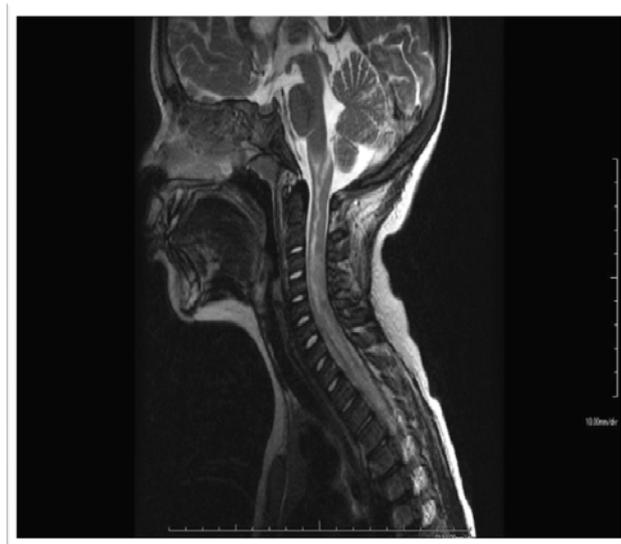


Figura 10: MTLE com extensão para bulbo. Imagem em corte sagital, ponderação em T2

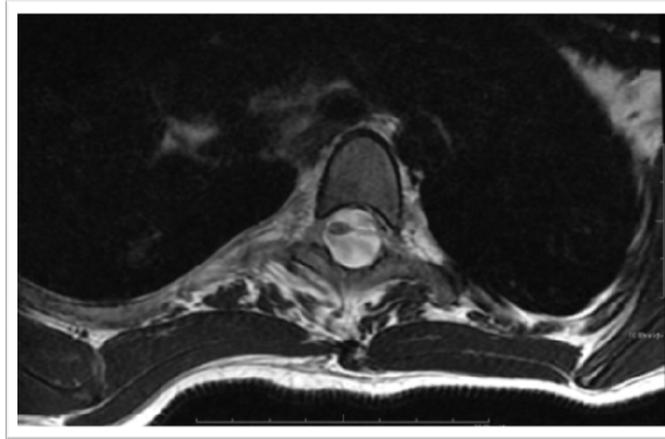


Figura 11: Severa atrofia medular torácica. Imagem ponderada em T2. Corte axial

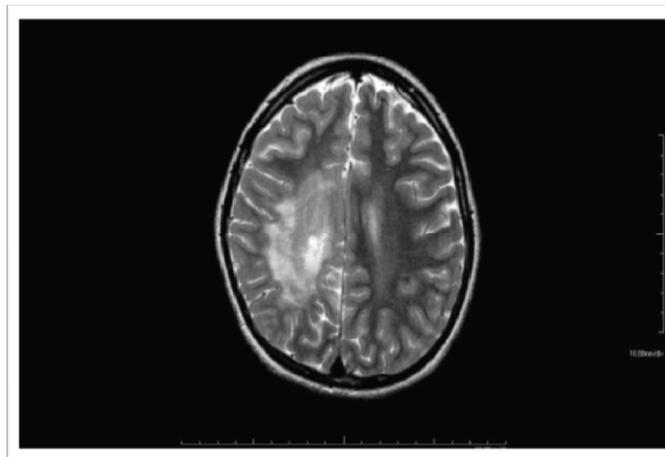


Figura 12: Lesão hemisférica extensa, com cavitação  
Corte axial, ponderação em T2.

As características do grupo são apresentadas na tabela 11.

Tabela 11: Características dos casos de NMO com início na infância

Idade 1º evento	4 anos	4 anos	7 anos	13 anos	10 anos
Sexo	♂	♀	♀	♂	♀
Etnia	Afrodesc	Mestiça	Branca	Afrodesc	Afrodesc
Evolução	3 anos	9 anos	12 anos	11 anos	9 anos
1º evento	Vômitos	Vômitos	NO	MTLE	MTLE
Tempo E.I.	6 meses	36 meses	12 meses	108 meses	1 mês
Recorrências	Sim	Sim	Sim	Não	Não
NO	Bilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral
EDSS final	7,5	6,5	7,5	8	7,5
RM de encéfalo	Inespecífica	Lesões extensas, cavitação	Lesões extensas, cavitação	Lesões extensas	Periventricular Justacortical
PE visual	NR (amaurose)	Ausente	Atraso	Ausente E	Ausente E
Anti-AQP4	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo

Afrodesc: afrodescendente; E.I.:eventos índices; MTLE: mielite transversa longitudinal extensa; NO: neurite óptica; EDSS: escala do estado de incapacidade; PE: potencial evocado visual; RM: ressonância magnética; NR: não registrado

#### 5.2.4 NMO de início tardio

Foram identificados seis pacientes com primeira manifestação da NMO após os 50 anos de idade. Todos os casos eram do sexo feminino. A evolução foi em geral recorrente (66,7%) e a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 foi positiva em cinco pacientes (83,3%). Algumas características clínicas e paraclínicas são apresentadas na tabela 12.

Não houve casos com início muito tardio, após os 70 anos, na amostra.

Tabela 12: Características dos casos de NMO com início tardio

Idade de início (anos)	53	54	54	55	63	68
Etnia	Branca	NR	Branca	NR	Branca	Branca
Duração da doença (anos)	2	2	20	4	2	9
1º evento	MTLE	NO + MTLE	NO	TRONCO	NO	MTLE
Número de recorrências NO	3	0	2	0	1	6
	Unilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral
EDSS final	2,5	6,5	5	8	6	8,5
RM de encéfalo	Inesp	Inesp	Caract	Inesp	Inesp	Caract
Segmento medular	C	CT	C	CT	CT	CT
PE visual	Atraso	Atraso	Ausente	Diminuição	Atraso	Ausente
Anti-AQP4	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo

MC: manifestação clínica, NO: neurite óptica, MTLE: mielite transversa longitudinal extensa, RM: ressonância magnética, NR: não registrado, NA: não se aplica, Inesp: inespecífica, Caract: característica, C: cervical, CT: cervicotorácica, PE: potenciais evocados, AQP4: aquaporina 4

### 5.2.5 Características demográficas, clínicas e paraclínicas da MTLE monofásica

Nos vinte e cinco casos de MTLE monofásica, foi observado predomínio do sexo feminino, com relação mulher: homem de 5,2: 1. A idade média de início foi  $38,8 \pm 16,1$  anos. Apenas um caso apresentou manifestação de afecção do tronco encefálico no início do quadro (vômitos incoercíveis). O tempo médio de duração da doença foi  $5,3 \pm 4,7$  anos e a mediana do EDSS na última avaliação foi  $6,5 \pm 3,0$ .

Nenhuma variável demográfica ou clínica apresentou associação significativa com a positividade ou negatividade do anticorpo anti-AQP4 (Tabela 13).

Tabela 13: Características demográficas e clínicas por positividade de MTLE Monofásica

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
Sexo				1,0000 <sup>b</sup>
Feminino	21 (84,0)	4 (80,0)	17 (85,0)	
Masculino	4 (16,0)	1 (20,0)	3 (15,0)	
1º Evento				0,2000 <sup>b</sup>
Mielite	24 (96,0)	4 (80,0)	20 (100,0)	
Tronco (vômitos)	1 (4,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Comorbidade autoimune				1,0000 <sup>b</sup>
Não	12 (48,0)	2 (40,0)	10 (50,0)	
Sim	13 (52,0)	3 (60,0)	10 (50,0)	
Recuperação 1º Evento				0,6633 <sup>b</sup>
Ausente	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (15,0)	
Parcial	21 (84,0)	5 (100,0)	16 (80,0)	
Completa	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	
Idade de início	38,8 ± 16,1	43,4 ± 14,5	37,6 ± 16,6	0,4835 <sup>a</sup>
Tempo Evolução	5,3 ± 4,7	3,2 ± 1,9	5,8 ± 5,1	0,3187 <sup>c</sup>
Anos				
EDSS final <sup>#</sup>	6,5 ± 3,0	7,0 ± 1,0	6,5 ± 3,0	0,9453 <sup>c</sup>

AQP4: aquaporina 4, EDSS: escala expandida de incapacidade, MTLE: mielite transversa longitudinal extensa, \*Valores expressos em média ± desvio padrão ou n (%), # Valores expressos em mediana ± Intervalo inter-quartil, a) p-valor calculado pelo teste t de Student, b) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher, c) p-valor calculado pelo teste de Mann-Whitney

Dentre os 17 casos submetidos a estudo do líquido, três (17,6%) apresentaram pleocitose, seis (35,3%) hiperproteíno-rraquia e nenhum caso com a presença de BOEL. Comprometimento da medula cervical foi observado na RM de coluna de 14 casos (56%) e a lesão foi central em 23 (92%). Dentre os vinte e quatro casos submetidos à RM de encéfalo, quatorze (58,3%) apresentaram alterações inespecíficas. Em nenhum caso, foram observadas alterações características da NMO na RM de encéfalo. A presença de autoanticorpos além do anti-AQP4 foi observada em 55,9% dos casos, na sua maioria FAN reagente (Tabela 14).

Tabela 14: Características paraclínicas por positividade de MTLE Monofásica

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
Líquor				
Pleocitose				0,3309 <sup>a</sup>
Não	14 (82,4)	1 (50,0)	13 (86,7)	
Sim	3 (17,6)	1 (50,0)	2 (13,3)	
Hiperproteínoorraquia				1,0000 <sup>a</sup>
Não	11 (64,7)	1 (50,0)	10 (66,7)	
Sim	6 (35,3)	1 (50,0)	5 (33,3)	
Índice de Síntese IgG intratecal				1,0000 <sup>a</sup>
Dentro valores de referência	16 (94,1)	2 (100,0)	14 (93,3)	
Aumentado	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	
RM de coluna				
Lesão Central				1,0000 <sup>a</sup>
Não	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	
Sim	23 (92,0)	5 (100,0)	18 (90,0)	
Cavitação				1,0000 <sup>a</sup>
Não	16 (64,0)	3 (60,0)	13 (65,0)	
Sim	9 (36,0)	2 (40,0)	7 (35,0)	
Segmentos afetados				0,5652 <sup>a</sup>
Cervical	6 (24,0)	1 (20,0)	5 (25,0)	
Cervicotorácico	5 (20,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	
Holomedular	3 (12,0)	1 (20,0)	2 (10,0)	
Torácico	9 (36,0)	3 (60,0)	6 (30,0)	
Toracolombar	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	
Captação de Contraste				0,5440 <sup>a</sup>
Não	19 (43,5)	5 (100,0)	14 (73,7)	
Sim	5 (56,5)	0 (0,0)	5 (26,3)	
RM de encéfalo				1,0000 <sup>a</sup>
Normal	10 (41,6)	2 (40,0)	8 (42,1)	
Inespecífico	14 (58,3)	3(60,0)	11 (57,9)	
Típica NMO	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Potencial evocado visual				1,0000 <sup>a</sup>
Atraso	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (13,3)	
Normal	17 (89,5)	4 (100,0)	13 (86,7)	
Outros autoanticorpos				1,0000 <sup>a</sup>
Presentes	15 (60,0)	3 (60,0)	12 (60,0)	
Ausentes	10 (40,0)	2 (40,0)	8 (40,0)	

AQP4: aquaporina 4, RM: ressonância magnética, NMO: neuromielite óptica, \* Valores expressos em n (%); a) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher ou exato de Qui-quadrado.

Não houve diferença significativa das características paraclínicas conforme a situação sorológica.

### 5.2.6 Características demográficas, clínicas e paraclínicas da MTLE recorrente

Nos quinze casos de MTLE recorrente, foi observado predomínio do sexo feminino, com relação mulher: homem de 2: 1. A idade média de início foi 45,2 ±

14,7 anos. As características demográficas, clínicas e paraclínicas dos casos de MTLE recorrentes são apresentadas nas tabelas 15 e 16.

Tabela 15: Características demográficas e clínicas por positividade de MTLE Recorrente

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
Sexo				0,1189 <sup>b</sup>
Feminino	10 (66,7)	7 (87,5)	3 (42,9)	
Masculino	5 (33,3)	1 (12,5)	4 (57,1)	
1º Evento				1,0000 <sup>b</sup>
Mielite	14 (93,3)	7 (87,5)	7 (100,0)	
Tronco (vômitos)	1 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Comorbidade autoimune				0,4667 <sup>b</sup>
Não	14 (93,3)	8 (100,0)	6 (85,7)	
Sim	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	
Recuperação 1º Evento				1,0000 <sup>b</sup>
Ausente	1 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Parcial	14 (93,3)	7 (87,5)	7 (100,0)	
Tempo para 1ª Recorrência				1,0000 <sup>b</sup>
<1 ano	9 (60,0)	5 (62,5)	4 (57,1)	
1 a 5 anos	6 (40,0)	3 (37,5)	3 (42,9)	
Idade início	45,2 ± 14,7	43,6 ± 17,1	47,0 ± 12,5	0,6742 <sup>a</sup>
Tempo de Doença anos	5,5 ± 3,8	6,1 ± 4,6	4,9 ± 3,1	0,5154 <sup>c</sup>
Número de recorrências	2,7 ± 1,9	3,5 ± 2,2	1,7 ± 0,5	0,3496 <sup>c</sup>
EDSS na última avaliação <sup>#</sup>	7,0 ± 1,5	7,0 ± 2,5	8,0 ± 1,5	0,9057 <sup>c</sup>

\*Valores expressos em média ± desvio padrão ou n (%), # Valores expressos em mediana ± Intervalo inter-quartil, a) p-valor calculado pelo teste t de Student, b) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher, c) p-valor calculado pelo teste de Mann-Whitney

Tabela 16: Características paraclínicas por positividade de MTLE Recorrente

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
Pleocitose líquor				0,6084 <sup>a</sup>
Não	6 (40,0)	4 (50,0)	2 (28,6)	
Sim	9 (60,0)	4 (50,0)	5 (71,4)	
Hiperproteínoorraquia				0,0769 <sup>a</sup>
Não	4 (26,7)	4 (50,0)	0 (0,0)	
Sim	11 (73,3)	4 (50,0)	7 (100,0)	
RM de coluna				0,1319 <sup>a</sup>
Cavitação				
Não	8 (53,3)	6 (75,0)	2 (28,6)	
Sim	7 (46,7)	2 (25,0)	5 (71,4)	
Segmentos				1,0000 <sup>a</sup>
Cervical	1 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Cervicotorácica	13 (86,7)	6 (75,0)	7 (100,0)	
Torácica	1 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Captação de Contraste				1,0000 <sup>a</sup>
Não	7 (46,7)	4 (50,0)	3 (42,9)	
Sim	8 (53,3)	4 (50,0)	4 (57,1)	

Características*	Total	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p-valor
RM de Encéfalo				0,4096 <sup>a</sup>
Normal	7 (46,7)	4 (50,0)	3 (42,9)	
Típica da NMO	2 (13,3)	2 (25,0)	0 (0,0)	
Inespecífico	6 (40,0)	2 (25,0)	4 (57,1)	
Outros autoanticorpos				0,2821 <sup>a</sup>
Presentes	5 (33,3)	4 (50,0)	1 (14,3)	
Ausentes	10 (66,7)	4 (50,0)	6 (85,7)	

\*Valores expressos em n (%), a) p-valor calculado pelo teste exato de Fisher ou exato de qui-quadrado

Apenas um caso apresentou afecção do tronco (vômitos incoercíveis) como manifestação clínica inicial.

O tempo médio de duração da doença foi  $5,5 \pm 3,8$  anos. O número total médio de recorrências por paciente foi  $2,7 \pm 1,9$ . Quase 60% dos casos tiveram a primeira recorrência antes de um ano e todos os casos antes de cinco anos. A mediana do EDSS na última avaliação foi  $7,0 \pm 1,5$ .

Todos os casos foram submetidos a estudo do líquido; nove (60,0%) apresentaram pleocitose, onze (73,3%) hiperproteíno-rraquia e nenhum caso apresentou bandas oligoclonais exclusivas.

Comprometimento da medula cervical foi observado na RM de coluna de 14 casos (93,3%) e a lesão foi central em todos os casos.

Oito casos (53,3%) apresentaram RM de encéfalo anormal, sendo consideradas alterações típicas da NMO em 2 casos (13,3%).

A presença de autoanticorpos além do anti-AQP4 foi observada em 5 casos (33,3%), todos correspondendo a FAN reagente.

Nenhuma variável demográfica ou clínica apresentou associação significativa com a positividade ou negatividade do anticorpo anti-AQP4.

Apesar de não estatisticamente significante, observou-se maior proporção de mulheres no grupo anti-AQP4+.

## 6 DISCUSSÃO

Inicialmente considerada variante da EM, a definição da NMO como doença ocorreu ao longo do século XX, a partir de observações de diferenças demográficas, clínicas, em exames complementares e em estudos histopatológicos. A descoberta do anticorpo anti-AQP4 permitiu rápida ampliação do conhecimento sobre a patologia e a caracterização de outras síndromes do complexo da neuromielite óptica.

Apesar disso, permanecem diversas dúvidas na literatura sobre a NMO, dentre as quais podemos citar:

- os casos soronegativos são decorrentes de exames sem suficiente sensibilidade para a detecção do anticorpo ou há outros autoanticorpos e mecanismos patogênicos envolvidos com a doença?

- existem diferenças demográficas, clínicas e paraclínicas entre os casos de NMO positivos ou negativos para o anticorpo anti-AQP4?

- qual é o comportamento dos anticorpos anti-AQP4? Há aumento dos títulos precedendo os surtos? Há redução ou desaparecimento com o tratamento? Há correlação dos títulos com a gravidade da doença?

- quais são os fatores preditores de recorrências e pior prognóstico?

Com relação à população brasileira, acrescentam-se outras questões:

- as características demográficas, clínicas e paraclínicas se assemelham às de outras populações ocidentais?

- qual é a frequência da positividade do anticorpo anti-AQP4?

Por se tratar de doença rara, há dificuldade para obter as respostas. Observa-se que grande parte dos estudos que se propõe a analisar as questões citadas inclui pequeno número de casos, o que lhes confere baixo poder estatístico (CHANSON et al., 2013; HAYAKAWA et al., 2008; HINSON et al., 2009; JARIUS et al., 2008; TAKAHASHI et al., 2007) (APÊNDICE D).

No atual estudo, observou-se frequência de positividade pelo método ELISA de 73,5% em pacientes com NMO (76% nos casos recorrentes), que foi semelhante à frequência relatada por Lennon (73%) no seu estudo inicial e superior à observada em estudo prévio na população brasileira em que a frequência de positividade do

anticorpo em casos de NMO recorrente foi 64% (ADONI et al., 2008). Esses dois estudos usaram o método IFI com substrato tissular para a pesquisa do anticorpo. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 em populações ocidentais é variada (32 a 77%), e a encontrada neste estudo se aproxima das mais elevadas. Vale lembrar que a frequência de positividade é maior na população oriental (até 91%, conforme Takahashi e colaboradores (2007). No atual estudo, a frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 foi maior em afrodescendentes com o diagnóstico de NMO (90,9%).

A frequência de positividade foi menor em outras SCNMO. Esse achado sinaliza a necessidade de outros critérios que permitam a identificação mais precoce de casos com alto risco de recorrência e de conversão para NMO.

A presença de surto e o tratamento imunossupressor não influenciaram a positividade do anticorpo anti-AQP4. Estudo prévio também não mostrou diferença da soroprevalência do anticorpo anti-AQP4 entre tratados e não tratados (JARIUS et al, 2012).

As características fenotípicas dos 34 casos de NMO do atual estudo foram semelhantes às descritas nos estudos clássicos de Wingerchuck (WINGERCHUK et al., 1999; 2006) e em outras populações ocidentais (ASGARI et al., 2011; BIZZOCO et al., 2009; CABRE; GONZÁLEZ-QUEVEDO; BONNAN, 2009; COLLONGUES et al., 2010; COSSBURN et al., 2012; JARIUS et al., 2012; MEALY et al., 2012). Houve evidente predomínio do sexo feminino, início na quarta década de vida, curso clínico predominantemente recorrente. A prevalência de casos recorrentes no atual estudo foi inferior à habitualmente relatada na literatura, o que pode estar associado ao tempo de evolução da doença nos casos classificados como monofásicos, inferior a três anos em 30% dos casos, o que nos leva a questionar a possibilidade de recorrências futuras. O evento inicial mais frequente foi NO isolada ou mielite transversa isolada, o que reforça a importância da identificação precoce dos casos com alto risco de conversão para NMO.

As características das lesões medulares corresponderam às típicas da NMO: lesões longitudinais extensas, envolvendo a parte central da medula, com acometimento predominante do segmento cervicotorácico.

Aproximadamente 25% dos casos apresentaram alterações típicas da NMO em estudos de RM de encéfalo. Mais da metade dos casos submetidos a estudo de PE visual mostraram ausência ou diminuição da amplitude da resposta,

característica que pode auxiliar a diferenciação da neurite óptica da EM (LIM et al., 2014; NETO et al., 2013).

Nos casos de início na infância, a distribuição entre os sexos foi semelhante e lesões encefálicas foram frequentes. O grave comprometimento funcional observado pode ser resultante do atraso para o início do tratamento imunossupressor, decorrente do diagnóstico tardio da doença. Em estudos anteriores, a distribuição entre sexos foi variada e também se observou frequente comprometimento encefálico (HINSON et al., 2009; MCKEON; LENNON, 2008; TILLEMA; MC KEON, 2012).

Os casos de início tardio não diferiram dos demais, exceto por maior frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4, o que está de acordo com estudo prévio (COLLONGUES et al., 2013).

As características desta amostra de casos de NMO foram em geral semelhantes às observadas nas séries anteriores na população brasileira, exceto por início mais precoce na série de Adoni e menor relação mulher: homem nas séries de Alves-Leon e Bichuetti. A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 nos casos de NMO recorrente foi cerca de 20% superior à encontrada por Adoni, o que pode traduzir a maior sensibilidade do método ELISA em comparação com IFI com substrato tissular, como já demonstrado em estudos anteriores (HAYAKAWA et al., 2008; JARIUS et al., 2012). Na tabela 17, apresentamos as principais características clínicas e paraclínicas relatadas nas quatro séries de casos brasileiros e no atual estudo.

Tabela 17: Características de séries brasileiras de NMO

	Papais-Alvarenga et al., 2002	Alves-Leon et al., 2008	Adoni et al., 2008	Bichuetti et al., 2009	Del Negro 2014
Número de casos	24	28	28	41	34
Período de estudo	1995-2001	2003-2005	NR	1994-2007	2009-2012
Relação ♀:♂	5:1	3:1	8:1	2,4: 1	7,5: 1
Idade média de início anos (variação)	32,8 (14-55)	29,3 (8-46)	26 (7-55)	32,6 (20-60)	34,6 (4-68)
Tempo médio de evolução anos	7,7	12,3	7	7,4	8,0
EDSS final mediana (média)	6	(3,2)	5,5	(5,2)	6,5
1º Evento					
NO %	33,3	46,4	61	34	29,4
Mielite %	37,5	28,6	39	42	29,4
NO + mielite %	29,2	25,0	0	24	23,5
Tronco %	--	--	--	--	17,6
Ac anti-AQP4 + %	Não testado	NR	64,3(NMOr)	41 (n=17)	73,5 / 76 (NMOr)
Outra dça AI %	12,5	NR	21	7	26,5
Outros autoAc %	NR	NR	46	34	55,9
Segmentos afetados					
Cervical %	NR	NR	36	NR	14,7
Cervicotorácico %	NR	NR	46,4	NR	55,9
Torácico %	NR	NR	17,6	NR	17,6
Holomedular %	NR	NR	NR	NR	8,8
RM enc anormal %	38	NR	NR	59	79,4
Líquor					
Normal %	52	NR	NR	NR	44,1
Pleocitose %	37,5	NR	NR	10*	32,3
Hiperproteínoorraquia%	45,8	NR	NR	NR	38,7
BOEL %	21	NR	NR	0	3,4

NR: não registrado, NO: neurite óptica, EDSS: escala expandida de incapacidade, AI: autoimune; Ac: anticorpo, AQP4: aquaporina 4, RM: ressonância magnética, enc: encéfalo; BOEL: bandas oligoclonais exclusivas do líquido, NMOr: neuromielite óptica recorrente, \*maior que 50 leucócitos/campo

Não se encontrou diferença significativa entre os casos de NMO conforme a situação sorológica. Houve, ainda que não estatisticamente significativa, maior proporção de mulheres e afrodescendentes no grupo NMO anti-AQP4+. Em publicação de 2010, Adoni e colaboradores avaliaram as características de sua série de 28 casos de NMO recorrente conforme a situação sorológica. Não foi observada diferença significativa entre os grupos (ADONI et al, 2010). Na tabela 18, são apresentados os achados dos dois estudos. Pode-se questionar se o pequeno número de pacientes nos grupos soropositivo e soronegativo das duas séries poderia explicar a ausência de diferença significativa entre eles.

Tabela 18: Características clínicas e paraclínicas de casos brasileiros de NMO conforme a situação sorológica

	Adoni et al., 2010		Del Negro 2014	
	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-
Número de casos	18	10	25	9
Idade de início (anos)	24,2	27,6	33,8	37,0
Relação ♀:♂	8 : 1	9 : 1	11,5: 1	3,5: 1
1° Evento				
NO %	72,2	40	28	33,3
Mielite %	27,3	60	32	33,3
NO + mielite %	--	--	20	22,2
Outros %	--	--	16	11,1
EDSS na última avaliação	6	3,25	6	8
Outros autoAc %	61,1	40	60	44,4
Doenças associadas %	27,8	10	24	33

AQP4: aquaporina 4; NO: neurite óptica, EDSS: escala expandida de incapacidade, autoAc: autoanticorpos

Estudos com maiores amostras revelaram diferenças demográficas e fenotípicas entre pacientes com NMO soropositivos e soronegativos para o anticorpo anti-AQP4. Nos casos soronegativos, foi menor ou inexistente o predomínio do sexo feminino; MTLE e NO simultâneas foi a manifestação inaugural mais frequente; curso clínico monofásico foi o mais comum (JARIUS et al., 2012; JIAO et al., 2013). No estudo de Jarius, o grupo soropositivo apresentou associação mais frequente com outras doenças autoimunes e menor intervalo de tempo para a primeira recorrência, mas esses achados não foram observados no estudo de Jiao (Tabela 19).

Tabela 19: Características demográficas e fenotípicas de casos de NMO conforme situação sorológica em estudos com maior amostra

	Jarius et al., 2012			Jiao et al., 2013		
	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p valor	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p valor
Número de casos	92	27	--	140	19	--
Idade de início (anos)	36	37	NS	39	40	NS
Relação ♀:♂	9,2: 1	2: 1	<0,006	9: 1	1: 1	<0,0001
Caucasiano: não caucasiano	*	*	--	1,6: 1	5,3: 1	<0,046

	Jarius et al., 2012			Jiao et al., 2013		
	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p valor	Anti-AQP4+	Anti-AQP4-	p valor
Curso recorrente %	100	81,5	<0,0005	NR	NR	---
Tempo para primeira recorrência (meses)	45	11	<0,029	10	5	NS
Associação com autoimunidade %	55,8	12	<0,00009	34	21	NS

AQP4: aquaporina 4, NO: neurite óptica, NS: não significante, NR: não registrado. \*Todos caucasianos.

Nos 40 casos de MTLE, monofásicos ou recorrentes, observou-se predomínio do sexo feminino, início na quinta década, pior recuperação funcional após o primeiro evento e grave comprometimento funcional na última avaliação. O segmento cervical foi predominantemente afetado e a lesão foi central em 95% dos casos. Apenas dois pacientes (5%) apresentaram lesões típicas da NMO na RM de encéfalo.

Os achados nos casos de MTLE recorrentes foram semelhantes aos observados em estudo anterior na população brasileira, com predomínio do sexo feminino e manifestação clínica inicial mais frequente na quinta década, mas houve menor comprometimento funcional na última avaliação no estudo anterior, após média de três anos de seguimento (PAPAI-ALVARENGA et al., 2012). A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 foi maior no atual estudo, o que pode traduzir a maior sensibilidade do método ELISA (Tabela 20).

Tabela 20: Características demográficas e clínicas de casos brasileiros de MTLE

	Papais-Alvarenga et al., 2012			Del Negro 2014		
	MTLE	anti-AQP4+	anti-AQP4-	MTLE	anti-AQP4+	anti-AQP4-
Número de casos	17	7 (41,2%)	10 (58,8%)	15	8 (53,3%)	7 (46,7%)
Idade de início - anos (variação)	43 (19-60)	NR	NR	45,2	43,6	47,0
Relação ♀:♂	4,7:1	6:1	4:1	2:1	7:1	0,75:1
EDSS final >6		42,8%	40%	80%	75%	85,7%

MTLE: mielite transversa longitudinal extensa, AQP4: aquaporina 4, NR: não registrado

Considera-se que as informações oriundas do atual trabalho contribuem para a caracterização epidemiológica das SCNMO no Brasil. Trata-se do primeiro estudo brasileiro em que a pesquisa do anticorpo anti-AQP4 foi realizada em um único laboratório, através do método ELISA- RSR. Todos os casos foram

submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 e a exame de ressonância magnética de coluna em pelo menos uma ocasião. Há, contudo, algumas limitações que podem explicar parte dos resultados.

A origem da amostra, selecionada a partir de pacientes submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP4 em centro único, favorece vieses de seleção. Por se tratar de hospital de reabilitação neurológica, não especializado em reabilitação de deficientes visuais, houve apenas um caso de neurite óptica recorrente. O comprometimento funcional mais grave também pode estar relacionado à origem da amostra: pacientes com boa recuperação funcional em geral não buscam serviços de reabilitação, apesar de pacientes menos comprometidos terem procurado o serviço em busca de definição diagnóstica e de orientação terapêutica.

Por se tratar de estudo retrospectivo, algumas informações foram perdidas, devido a registros clínicos incompletos ou a exames complementares não solicitados ou não realizados. Houve especial dificuldade para localizar informações sobre a cor da pele/etnia. Alguns pacientes foram admitidos no serviço anos após o primeiro evento, o que torna menos fidedignas as informações referentes ao início da doença (viés de recordação).

Os exames complementares foram realizados no serviço na sua maioria fora dos surtos. A pesquisa do anticorpo anti-AQP4, por exemplo, foi realizada no surto em apenas oito casos (10,4%). Foi possível, contudo, avaliar exames realizados na fase aguda em serviços externos na maior parte dos casos, em particular estudos de ressonância magnética e de líquido.

Não houve casos com seguimento longitudinal dos títulos do anticorpo anti-AQP4, para avaliação do seu comportamento nas recorrências e com o uso de tratamento imunossupressor.

Por fim, a falta de uniformidade na definição de alguns aspectos da NMO pode contribuir para a variabilidade dos resultados entre os estudos. Neste trabalho, consideramos eventos índices simultâneos os que ocorreram em intervalo de até um mês. Há na literatura autores que consideram eventos simultâneos aqueles que ocorrem em até três meses (MEALY et al., 2012) e autores que não delimitam esse tempo. Foram considerados recorrentes os casos que apresentaram NO, mielite, afecção de tronco ou encefalopatia antes ou depois dos dois eventos índices. Há autores que somente consideram recorrentes os casos com repetição de eventos após os eventos índices.

Julga-se importante a realização de outros estudos sobre as síndromes do complexo da neuromielite óptica na população brasileira, com a inclusão de maior número de casos, para a melhor definição das características demográficas, clínicas e paraclínicas e para a identificação de possíveis diferenças em função da situação sorológica. Também se justificam estudos longitudinais sobre o comportamento do anticorpo anti-AQP4 nos surtos e após o início da imunossupressão, considerando as controvérsias ainda presentes na literatura.

## 7 CONCLUSÕES

Para a presente amostra de 34 pacientes brasileiros com o diagnóstico de neuromielite óptica conforme os critérios de Wingerchuk e colaboradores (2006) é possível concluir que:

- ✓ As características demográficas e clínicas são semelhantes às descritas em outras populações ocidentais, com idade de início na quarta década, marcante predomínio do sexo feminino, neurite óptica ou mielite isolada como manifestação inicial mais frequente da doença, curso clínico em geral recorrente;
- ✓ Houve predomínio de mielite cervicotorácica, de lesões medulares longitudinais extensas e de lesões medulares centrais;
- ✓ A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA foi 73,5%;
- ✓ Quando considerados exclusivamente os casos recorrentes, a frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 foi 76%, superior a estudo brasileiro anterior, o que sugere a maior sensibilidade do método ELISA;
- ✓ A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 foi maior em casos de início tardio e em afrodescendentes;
- ✓ A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 não foi influenciada por estar ou não em surto ou em uso de medicação imunossupressora;
- ✓ Alterações na RM de encéfalo foram frequentes;
- ✓ Os casos de início na infância apresentaram grave comprometimento funcional e alta prevalência de lesões encefálicas;
- ✓ Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os casos conforme a situação sorológica, mas o pequeno número de casos em ambos os grupos, anti-AQP4+ e anti-AQP4-, pode ter influenciado esse resultado.

Para os 43 pacientes com outras síndromes do complexo da neuromielite óptica é possível concluir que:

- ✓ A frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA foi menor do que nos casos de NMO e superior à encontrada em estudo anterior em casos brasileiros de MTLE recorrente;

- ✓ Alterações típicas da NMO em estudos de RM de encéfalo não foram observadas em casos de MTLE monofásica e foram incomuns em casos de MTLE recorrente;
- ✓ Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os casos conforme a situação sorológica.

## REFERÊNCIAS

ABAROA , L.; QUIROGA, S.A.R.; MELAMUD, L.; ARAKAKI, T.; GARRETTO, N.S.; VILLA, A.M. Tonic spasms are common clinical manifestation in patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 71, n. 5, p. 280-283, 2013.

ABSOD, M.; LIM, M.J.; CHONG, W.K.; DE GOEDE, C.G.; FOSTER, K.; GUNNY, R.; HEMINGWA, C.; JARDINE, P.E.; KNEEN, R.; et al. Pediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 19, n. 1, p. 76-86, 2013.

ADONI, T.; LINO, A.M.; DA GAMA, P.D.; APÓSTOLOS-PEREIRA, S.L.; MARCHIORI, P.E.; KOK, F.; CALLEGARO, D. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 81-86, 2010.

ADONI, T.; LINO, A.M.; MARCHIORI, P.E.; KOK, F.; CALLEGARO, D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 66, n. 2-B, p. 295-7, 2000.

ALVES-LEON, S.V.; PIMENTEL, M.L.V.; SANT'ANNA, G.; Malfetano, F.R., DUQUE ESTRADA, C.; QUIRICO-SANTOS, T. Immune system markers of neuroinflammation in patients with clinical diagnose of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 66, p. 678-84, 2008.

AMORIM T.A.; ROCHA-FILHO, P.A. Neuromyelitis optica of very late onset: one more case. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 72, n. 2, p. 173, 2014.

ASGARI, N.; LILLEVANG, S.T.; SKEJOE, H.P.B.; FALAH, M.; STENAGER, E.; KYVIK, K.O. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*, [S.I.], v. 76, p. 1589-95, 2011.

BICHUETTI, D.B; OLIVEIRA, E.M.L.; OLIVEIRA, D.M.; SOUZA, N.A.; GABBAI, A.A. Neuromyelitis Optica Treatment. Analysis of 36 Patients. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 67, n. 9, p. 1131-1136, 2010.

BICHUETTI, D.B.; OLIVEIRA, E.M.L.; SOUZA, N.A.; RIVERO, R.L.M.; GABBAI, A.A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 15, p. 613-619, 2009.

BICHUETTI, D.B.; OLIVEIRA, E.M.L.; SOUZA, N.A.; TINTORÉ, M.; GABBAI, A.A. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsing remitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 71, n. 5, p. 275-279, 2013.

BICHUETTI, D.B.; RIVERO, R.L.M.; OLIVEIRA, D.M.; SOUZA, N.A.; ABDALA, N.; OLIVEIRA, E.M.L.; GABBAI, A.A. Neuromyelitis optica. Brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 1-4, 2008.

BIZZOCO E.; LOLLI, F.; REPICE, A.M.; HAKIKI, B.; FALCINI, M.; BARILARO, A.; TAIUTI, R.; SIRACUSA, M.P.; AMATO, M.P.; BAGLIOLI, T.; LORI, S.; MORETTI, M.; VINATTIERI, A.; NENCINI, P.; MASSACESI, L.; MATÀ, S. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol.*, [S.l.], v. 256, p. 1891-8, 2009.

BONNAN, M.; CABRE, P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis International*, [S.l.], 2012.

BRUM, D.G.; BARREIRA, A.A.; DOS SANTOS, A.C.; KAIMEN-MACIEL, D.R.; MATIELLO, M.; COSTA, R.M.; DEGHAIDE, N.H.; et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, [S.l.], v. 16, p. 21-29, 2010.

BRUM, D.G.; LUIZON, M.R.; SANTOS, A.C.; LANA-PEIXOTO, M.A.; ROCHA, C.F.; BRITO, M.L.; DE OLIVEIRA, E.M.; BICHUETTI, D.B.; GABBAI, A.A.; et al. European ancestry predominates in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients from Brazil. *PLoS One*, [S.l.], v. 8, n. 3, p. e58925, 2013.

BUKHARI, W.; BARNETT, M.H.; PRAIN, K.; BROADLEY, S.A. Molecular pathogenesis of Neuromyelitis Optica. *Int J Mol Sci*, [S.l.], v. 13, p. 12970-93, 2012.

CABRE, P.; GONZÁLEZ-QUEVEDO, A.; BONNAN, M. Relapsing NMO: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 80, p. 1162-4, 2009.

CHAN, K.H.; TSE, C.T.; CHUNG, C.P.; LEE, R.L.C.; KWAN, J.S.C.; HO, P.W.L. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol.*, [S.l.], v. 68, p. 1432-8, 2011.

CHANSON, J.B.; ALAME, M.; COLLONGUES, N.; BLANC, F.; FLEURY, M.; RUDOLF, G.; DE SEZE, J.; VINCENT, T. Evaluations of clinical interest of anti-aquaporin-4 autoantibody follow up in neuromyelitis optica. *Clin Dev Immunol.*, [S.I.], p. 146219, 2013.

COLLONGUES, N.; CABRE, P.; MARIGNIER, R.; ZÉPHIR, H.; PAPEIX, C.; AUDOIN, B.; LEBRUN-FRENAY, C.; PELLETIER, J.; et al. A benign form of neuromyelitis óptica: does it exist? *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 68, p. 918-924, 2011.

COLLONGUES N.; DE SEZE, J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord.*, [S.I.], v. 4, p. 111-21, 2011.

COLLONGUES N.; MARIGNIER R.; JACOB A.; LEITE M.; SIVA A.; PAUL F.; ZEPHIR H.; AKMAN-DEMIR G.; ELSONE L.; JARIUS S.; PAPEIX C.; et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 20, n. 8, p. 1086-94, 2013.

COLLONGUES, N.; MARIGNIER, R.; ZÉPHIR, H.; PAPEIX, C.; BLANC, F.; RITLENG, C. Neuromyelitis optica in France: A multicenter study of 125 patients. *Neurology*, [S.I.], 2010; v. 74, p. 736-42, 2010.

COSSBURN, M.; TACKLEY, G.; BAKER, K.; INGRAM, G.; BURTONWOOD, M.; MALIK, G.; PICKERSGILL, T.; WATER NAUDÉ, J.; ROBERTSON, N. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neur*, [S.I.], v. 19, p. 655-659, 2012.

FUKUDA, A.M.; BADAUT, J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *J Neuroinflammation.*, [S.I.], v. 9, p. 279, 2012.

FUNG, E.L.; TSUNG, L.L.; DALE, R.C. Aquaporin-4 autoantibody: a neurogenic cause of anorexia and weight loss. *Dev Med Child Neurol.*, [S.I.], v. 54, p. 45-47, 2012.

GRABER, D.J.; LEVY, M.; KERR, D.; WADE, W.F. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*, [S.I.], v. 5, p. 22, 2008.

HAYAKAWA, S.; MORI, M.; OKUTA, A.; KAMEGAWA, A.; FUJIYOSHI, Y.; YOSHIYAMA, Y.; MITSUOKA, K.; ISHIBASHI, K.; SASAKI, S.; HATTORI, T.; KUWABARA, S. Neuromyelitis optica and anti-AQP4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*, [S.I.], v. 196, p. 181-187, 2008.

HINSON, S.R.; MCKEON, A.; FRYER, J.P.; APIWATTANAKUL, M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 66, n. 9, p. 1164-7, 2006.

ISOBE, N.; YONEKAWA, T.; MATSUSHITA, T.; KAWANO, Y.; MASAKI, K.; YOSHIMURA, S.; FICHNA, J.; CHEN, S.; FURMANIAK, J.; SMITH, B.R.; KIRA, J. Quantitative assays for anti-AQP4 antibody with subclass analysis in NMO. *Mult Scler.*, v. 18, n. 11, p. 1541-51, 2012.

JARIUS, S.; ABOUL-ENEIN, F.; WATERS, P.; KUENZ, B.; HAUSER, A.; BERGER, T.; LANG, W.; REINDL, M.; VINCENT, A.; KRISTOFERITSCH, W. Antibody to AQP4 in the long term course of neuromyelitis optica. *Brain*, [S.I.], v. 131, p. 3072-80, 2008.

JARIUS, S.; FRANCIOTTA, D.; PAUL, F.; BERGAMASCHI, R.; ROMMER, P.S.; RUPRECHT, K.; RINGELSTEIN, M.; AKTAS, O.; KRISTOFERITSCH, W.; WILDEMANN, B. Testing for antibodies to human AQP4 by ELISA: sensitivity, specificity and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci*, [S.I.], v. 320, p. 32-7, 2012.

JARIUS, S.; RUPRECHT, K.; WILDEMANN, B.; KUEMPFFEL, T.; RINGELSTEIN, M.; GEIS, C.; KLEITER, I.; KLEINSCHNITZ, C.; BERTHELE, A.; et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.*, [S.I.], v. 9, p. 14, 2012.

JARIUS, S.; WILDEMAN, B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*, [S.I.], v. 10, n. 8, 2013.

JARIUS, S.; WILDEMAN, B. 'Spinal amaurosis' (1841). On the early contribution of Edward Hocken to the concept of neuromyelitis optica. *J Neurol.*, [S.I.], v. 261, n. 2, p. 400-4, 2014.

JEFFERY, A.R.; BUNCIC, J.R. Pediatric Devic's neuromyelitis optica. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, [S.I.], 1996, v. 33, n. 5, p. 223-9, 1996.

JIAO, Y.; FRYER JP, LENNON, V.A.; JENKINS, S.M.; QUEK, A.M.; SMITH, C.Y.; MCKEON, A.; COSTANZI, C.; IORIO, R.; WEINSHENKER, B.G.; WINGERCHUK, D.M.; et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. [S.I.], v. 81, n. 14, p. 1197-1204, 2013.

JIAO, Y.; FRYER JP, LENNON, V.A.; MCKEON, A.; JENKINS, S.M.; SMITH, C.Y.; QUEK, A.M.; WEINSHENKER, B.G.; WINGERCHUK, D.M.; et al. Aquaporin 4 IgG Serostatus and Outcome in Recurrent Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *JAMA Neurol.*, [S.I.], v. 71, p. 48-54, 2014.

KIM, W.; KIM, S.H., KIM, J.K. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol.*, [S.I.], v. 7, p. 115-27, 2011.

KIM, W.; KIM, S.H.; HUH, S.Y.; KIM, H.J. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Multiple Sclerosis International*, 2012.

KIM, W.; KIM, S.H.; LEE, S.H., LI, X. F.; KIM, H.J. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 17, n. 9, p. 1107-12, 2011.

KIM, W.; PARK, M.S.; LEE, S.H. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 16, n. 10, p. 1229-36, 2010.

KIM, S.H.; KIM, W.; LI, X.F.; JUNG, I.J.; KIM, H.J. Clinical spectrum of CNS -AQP4 autoimmunity. *Neurology*, [S.I.], v. 78, p. 1179-84, 2012.

KIMBROUGH, D.J.; FUJIHARA, K.; JACOB, A.; LANA-PEIXOTO, M.A.; LEITE, M.I.; LEVY, M.; MARIGNIER, R.; NAKASHIMA, I.; PALACE, J.; et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord.*, [S.I.], v. 1, p. 180-7, 2012.

KIRA, J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*, [S.I.], v. 2, p. 117-27, 2003.

LANA-PEIXOTO, M.A.; CALLEGARO, D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidence for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.I.], v. 70, n. 10, p. 807-13, 2012.

LEFAUCHEUR, R.; BOURRE, B.; AHTOY, P.; OZKUL, O.; TOLLARD, E.; HANNEQUIN, D.; MALTÊTE, D. Neuromyelitis optica with very late onset. *J Am Geriatr Soc.*, [S.I.], v. 59, n. 6, p. 1138-40, 2011.

LENNON, V.A.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; VERKMAN, A.S.; HINSON, S.R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.*, [S.I.], v. 202, n. 4, p. 473-477, 2005.

LENNON, V.A.; WINGERCHUK, D.M.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, B.G. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, [S.I.], v. 364, p. 2106-2112, 2004.

LIM, Y.M.; PYUN, S.Y.; LIM, H.T.; JEONG, I.H.; KIM, K.K. First-ever optic neuritis: distinguishing subsequent neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurol Sci.*, [S.I.], v. 35, n. 5, p. 781-783, 2014.

LUCCHINETTI, C.F.; GUO, Y.; POPESCU, B.F.; FUJIHARA, K.; ITOYAMA, Y.; MISU, T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol.*, [S.I.], Jan; v. 24, n. 1, p. 83-97, 2014.

MADER, S.; GREDLER, V.; SCHANDA, K.; ROSTASY, K.; DUJMOVIC, I.; PFALLER, K.; LUTTEROTTI, A.; JARIUS, S.; DI PAULI, F.; et. al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.*, [S.I.], v. 8, p. 184, 2011.

MARRIE, A.M.; GRYBA, C. The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Int J MS Care*, [S.I.], v. 15, p. 113-8, 2013.

MATIELLO, M.; KIM, H.J.; KIM, W.; BRUM, D.G.; BARREIRA, A.A.; KINGSBURY, D.J.; PLANT, G.T.; ADONI, T.; WEISHENKER, B.G. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*, [S.I.], v. 75, p. 310-315, 2010.

MATIELLO, M.; LENNON, V.V.; JACOB, A.; PITTOCK, S.F.; LUCCHINETTI, C.F.; WINGERCHUK, D.M. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*, [S.I.], v. 70, p. 2197-2200, 2008.

MATSUSHITA, T.; MATSUOKA, T.; ISOBE, N. Association of the HLA-DPB1\*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*, [S.I.], v. 73, p. 171-6, 2009.

MCKEON, A.; LENNON, V.A.; LOTZE, T. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*, [S.I.], v. 71, n. 2, p. 93-100, 2008.

MEALY, M.A.; WINGERCHUK, D.M.; GREENBERG, B.M.; LEVY, M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. *Arch Neurol*, [S.I.], v. 69, p. 1176-1180, 2012.

MILLER, D.H.; WEINSHENKER, B.G.; FILIPPI, M.; BANWELL, B.L.; COHEN, J.A.; FREEDMAN, M.S.; GALETTA, S.L.; HUTCHINSON, M.; et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*, v. 14, p. 1157-74, 2008.

NETO, S.P.; ALVARENGA, R.M.; VASCONCELOS, C.C.; ALVARENGA, M.P.; PINTO, L.C.; PINTO, V.L. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 19, n. 2, p. 173-8, 2013.

OH, J.; LEVY, M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int.*, [S.I.], 2012.

PALACE, J.; LEITE, M.I.; NAIME, A.; VINCENT, A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, [S.I.], v. 67, p. 1016-7, 2010.

PAPADOPOULOS M.C.; VERKMAN, A.S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, [S.I.], v. 11, n. 6, p. 535-544, 2012.

PAPAIS-ALVARENGA, R.M.; CARELLOS, S.C.; ALVARENGA, M.P.; HOLANDER, C.; BICHARA, R.; THULER, L.C. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol.*, [S.I.], v. 126, n. 1, p. 12-16, 2008.

PAPAIS-ALVARENGA, R.M.; MIRANDA-SANTOS, C.M.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DE ALMEIDA, A.M.; OLIVEIRA, S.; BASILIO DE OLIVEIRA, C.A.; ALVARENGA, H.; POSER, C.M. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 73, n. 4, p. 429-435, 2002.

PAPAIS-ALVARENGA, R.M.; PAPAIS-ALVARENGA, R.R.; PAPAIS-ALVARENGA, M., SANTOS, A.A.; THULLER, L.C. Anti-AQP4 antibody in idiopathic acute transverse myelitis with recurrent clinical course: frequency of positivity and influence in prognosis. *J Spinal Cord Med.*, [S.I.], v. 35, p. 251-5, 2012.

PAPAIS-ALVARENGA, R.M.; VASCONCELOS, C.C.; ALVES-LEON, S.V.; BATISTA, E.; SANTOS, C.M.; CAMARGO, S.M.; GODOY, M.; LACATIVA, M.C., et al. The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: a 10-year follow-up of the South Atlantic Project. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 20, p. 374-81, 2014.

PEÑA, J.A.; RAVELO, M.E.; MORAL-LA CRUS, E.; MONTIEL-NAVA, C. NMO in pediatric patients: brain involvement and clinical expression. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 69, n. 1, p. 34-38, 2011.

PIRES, C.E.; SILVA, C.M.; LOPES, F.C; Malfetano, F.R.; PEREIRA, V.C.; KUBO, T.; BAHIA, P.R.; ALVES-LEON, S.V., GASPARETTO, E.L. Brain MRI abnormalities in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*, [S.l.], v. 19, p. 969-974, 2012.

PITTOCK, S.J.; LENNON, V.A.; BAKSHI, N.; SHEN, L.; McKEON, A.; QUACH, H.; BRIGGS, F.B.S.; BERNSTEIN, A.L.; SCHAEFER, C.A.; BARCELLOS, L.F. Seroprevalence of aquaporin 4-IgG in a Northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.*, [S.l.], v. 7, p. 1433-6, 2014.

PITTOCK, S.J.; LENNON, V.A.; KRECKE, K.; WINGERCHUK, D.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.*, [S.l.], v. 63, p. 390-6, 2006.

PITTOCK, S.J.; WEINSHENKER, B.G.; LUCCHINETTI, C.F.; WINGERCHUK, D.; CORBOY, J.F.; LENNON, V.A. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol.*, [S.l.], v. 63, p. 964-8, 2006.

POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J. A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 69, p. 292-302, 2011.

POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H. P.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F. D.; METZ, L. M.; MCFARLAND, H. F.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 58, p. 840-6, 2005.

PROEBSTEL, A.K.; SANDERSON, N.; DONMAIR, K.; RUDOLF, G.; COLLONGUES, N., CHANSON, J.B.; KAPPOS, L.; DE SEZE, J.; DERFUSS, T. Anti-MOG antibodies characterize a subgroup or AQP4-seronegative neuromyelitis optica (NMO) patients: an old acquaintance takes a role. ECTRIMS - Diagnosis and differential diagnosis, 04/10/2013. Copenhagen Dinamarca.

SATO, D.; CALLEGARO, D.; LANA-PEIXOTO, M.A.; FUJIHARA, K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 70, p. 59-66, 2012.

SATO, D.K.; CALLEGARO, D.; LANA-PEIXOTO, M.A.; NAKASHIMA, I.; FUJIHARA, K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum: The challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 72, n. 6, p. 445-50, 2014.

SATO, D.K.; CALLEGARO, D.; LANA-PEIXOTO, M.A.; WATERS, P.J.; DE HAIDAR JORGE, F.M.; TAKAHASHI, T.; NAKASHIMA, I.; et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, [S.l.], v. 82, n. 6, p. 474- 81, 2014.

SCHNEIDER, E.; ZIMMERMANN, H.; OBERWAHRENBROCK, T.; KAUFHOLD, F.; KADAS, E.M.; PETZOLD, A.; BILGER, F.; BORISOW, N.; et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One*, v. 8, n. 6, p. e66151, 2013.

SOUZA C.S.; BROOKS J.B.; OLIVEIRA C.L.; FRAGOSO Y.D. Neuromyelitis optica with very late onset. *Arq Neuropsiquiatr.*, [S.l.], v. 71, n. 8, p. 556-7, 2013.

TAKAHASHI, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; MISU, T.; MIYAZAWA, I.; NAKAMURA, M.; WATANABE, S.; SHIGA, Y.; KANAOKA, C.; FUJIMORI, J.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. Anti-AQP4 antibody is involved in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *Brain*, [S.l.], v. 130, p. 1235-43, 2007.

TAKAI, Y.; MISU, T.; FUJIHARA, K.; ITOYAMA, Y. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica. *Neurology*, v. 74, p. A168-A169, 2010.

TILLEMA, J.M.; MC KEON, A. The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *J Child Neurol.*, [S.l.], v. 27, p. 1437-47, 2012.

TRADTRANTIP, L.; ZHANG, H.; SAADOUN, S.; PHUAN, P.W.; LAM, C.; PAPADOPOULOS, M.C., BENNETT, J.L.; VERKMAN, A.S. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*, [S.l.], v. 71, n. 3, p. 314-22, 2012.

TREBST, C.; JARIUS, S.; BERTHELE, A.; PAUL, F.; SCHIPPLING, S.; WILDEMANN, B.; BORISOW, N.; KLEITER, I.; AKTAS, O.; KÜMPFEL, T. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica study group (NEMOS). *J Neurol.*, [S.l.], v. 261, p. 1-16, 2014.

VERKMAN, A.S. Aquaporins in clinical medicine. *Ann Rev Med*, [S.I.], v. 63, p. 303-16, 2012.

VERKMAN, A.S.; BINDER, D.K.; BLOCH; AUGUSTE, K.; PAPADOPOULOS, M.C. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function, revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta*, v. 1758, p. 1085-1093, 2006.

VERKMAN, A.S.; RATELADE, J.; ROSSI, A.; ZHANG, H.; TRADTRANTIP, L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacol Sin.*, [S.I.], v. 32, n. 6, p. 702-10, 2011.

WATERS, P.J.; MCKEON, A.; LEITE, M.I.; RAJASEKHARAN, S.; LENNON, V.A.; VILLALOBOS, A.; PALACE, J.; MANDREKAR, J.N.; VINCENT, A.; BAR-, A.; PITTOCK, S.J. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of AQP4 IgG. *Neurology*, [S.I.], v. 78, p. 665-71, 2012.

WATERS, P.; VINCENT, A. Detection of Anti-Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica: Current Status of the Assays. *The International MS Journal*, [S.I.], v. 15, p. 99-105, 2008.

WEINSHENKER, B.G; WINGERCHUK, D.M; VUKUSIC, S; LINBO,L.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, [S.I.], v. 59, p. 566-9, 2006.

WINGERCHUK, D.M.; HOGANCAMP, W.F.; O'BRIEN, P.C.; WEINSHENKER, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, [S.I.], v. 53, n. 5, p. 1107-14, 1999.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; LUCCHINETTI, C.F.; PITTOCK, S.J.; WEINSHENKER, B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 6, p. 805-15, 2007.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, [S.I.], v. 66, n. 10, p. 1485-9, 2006.

WINGERCHUK, D.M.; WEINSHENKER, B.G. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*, [S.I.], v. 18, n. 1, p. 5-10, 2012.

ZEPHIR, H.; FAJARDY, I.; OUTTERYCK, O. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler*, [S.l.], v. 15, p. 571-9, 2009.

## APÊNDICE A - Estudos que avaliam a positividade do Ac anti-AQP4 e seu comportamento

	OBJETIVOS	METODOLOGIA	RESULTADOS
TAKAHASHI et al; 2007	<p>Comparar características clínicas e demográficas entre casos anti-AQP4 + e anti AQP4 –</p> <p>Correlacionar títulos e características clínicas</p> <p>Avaliar variações de título nos surtos e com o tratamento</p>	<p>Casuística: NMO: 22; outras SCNMO: 13; EM: 53; CIS: 10; Miscelânea: 50</p> <p>Metodologia: pesquisa do anticorpo anti-AQP4 no soro e líquido</p> <p>Ensaio: IFI (HEK 293)</p> <p>Registradas variáveis demográficas / clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sexo</li> <li>- idade de início</li> <li>- tempo de doença</li> <li>- recorrência anual</li> <li>- EDSS</li> <li>- comprometimento visual</li> <li>- extensão da lesão medular na RM</li> <li>- lesões encefálicas na RM</li> <li>- presença de bandas oligoclonais exclusivas no líquido</li> </ul>	<p>Sensibilidade: NMO: 91%; outras SCNMO: 85%.</p> <p>Especificidade: 100%</p> <p>Títulos mais elevados: pacientes com cegueira permanente e lesões medulares e/ou encefálicas extensas</p> <p>Relação positiva entre título de anti-AQP4 e extensão da lesão medular</p> <p>Títulos mais elevados em jovens (&lt;45 anos) com lesões encefálicas extensas</p> <p>Títulos caem após tratamento com metilprednisolona (6 casos)</p> <p>Título permanece baixo em períodos de remissão e com o tratamento imunossupressor.</p> <p>Sem relação do título com a taxa de recorrência anual ou EDSS.</p> <p>Títulos consistentemente mais elevados no soro do que no líquido</p>
HAYAKAWA et al, 2008	<p>Comparação entre o método ELISA e IFI</p> <p>Avaliação da variação dos títulos do anticorpo anti-AQP4 nos surtos e no período de remissão</p>	<p>Casuística: NMO: 21; EM: 46; saudios: 51; doenças neurológicas não inflamatórias (DNI): 115.</p> <p>Metodologia: análise retrospectiva de prontuários e exames de imagem. Coleta de amostras nos surtos (67 amostras) e em remissão (25 amostras).</p> <p>Ensaio: ELISA e IFI</p>	<p>ELISA – positividade: 71 % NMO; 38% MSOS; 50% MTLE; 4,3% EM; 2,6% DNI. Não detectado em pacientes saudios.</p> <p>Títulos tendem a ser mais elevados no surto do que na remissão.</p> <p>Título se relacionou com a incapacidade. Sem diferenças clínicas entre casos NMO anti AQP4 + ou anti-AQP4-.</p> <p>ELISA x IFI (NMO)</p> <p>Sensibilidade: 71% x 62%</p> <p>Positivo nos dois métodos: 48%</p> <p>Negativo nos dois métodos: 14%</p> <p>Falsos positivos: 2 pacientes ELISA e 2 pacientes IFI</p>
JARIUS et al, 2008	<p>Avaliar o comportamento do Ac anti-AQP4 em pacientes com SCNMO ao longo do tempo</p>	<p>Casuística: 8 caucasianos soropositivos para Ac anti-AQP4 ( 7 mulheres : 1 homem; NMO: 6; MTLE: 2)</p> <p>Metodologia: coleta de amostras séricas em surtos e períodos de recorrência.</p> <p>Ensaio: imunoprecipitação (FIPA)</p> <p>Registro das características clínicas e títulos de anti-AQP4</p> <p>Pesquisa de outros autoAc (anti-AChR, anti-TPO, antitireoglobulina) e proporção de CD19+ entre linfócitos totais</p> <p>Tempo de seguimento médio: 62 meses</p>	<p>96 amostras analisadas (média de 10 amostras/caso)</p> <p>95 positivas e 1 negativa</p> <p>Títulos mais elevados nos surtos (média 2x)</p> <p>Sem elevação de outros autoAc nos surtos</p> <p>Queda dos título de anti-AQP4 com o tratamento.</p> <p>Correlação entre a queda de CD19 e anti AQP4 durante tratamento com RTX, sem negatar anti-AQP4 mesmo com CD19 incontável.</p> <p>Aumento do título de anti-AQP4 nem sempre associado a surto clínico.</p>

HINSON et al, 2009	Avaliar quantitativamente a citotoxicidade induzida pelo Ac anti-AQP4 e mediada pelo sistema complemento para a previsão da severidade das recorrências de NMO.	Casuística: 12 casos de NMO anti-AQP4+ Metodologia: análise retrospectiva de prontuários e exames. Registro das recorrências, que foram classificadas como leves ou severas conforme a recuperação. Pesquisa e titulação do anticorpo anti-AQP4: ensaio IFI. Análise da ativação do complemento: citometria de fluxo da porcentagem de células HEK 293 transfectadas com AQP4 permeáveis ao propidium iodado após exposição do soro dos pacientes e complemento ativo.	Não foi observada diferença significativa entre pacientes com recorrências leves e severas quanto à idade, sexo, etnia e tratamento imunossupressor no momento da coleta. Os títulos de anti-AQP4 não tiveram correlação com a severidade das recorrências. Foi observada associação estatisticamente significativa entre as recorrências de NMO e a citotoxicidade mediada pelo sistema complemento. Resultado reforça a hipótese de que a ligação do Ac anti-AQP4 ao antígeno e a ativação do complemento iniciam cascata inflamatória que resulta em dano neurológico. Limitações do estudo: amostra pequena, retrospectivo.
JARIUS et al, 2012	Avaliar a detecção do Ac anti-AQP4 pelo método ELISA comercial.  Comparar os resultados com outros métodos: IFI e CBA.  Avaliar títulos e parâmetros que podem influenciar os resultados  Avaliar reprodutibilidade do método	Caso-controle 108 SCNMO (66 NMO, 25 MTLE, 14 NO, 3 MSOS) 153 controles (93 EMRR, 9 EMSP, 5 EMPP, 2 CIS, 39 outras doenças neurológicas). Pesquisa de anti-AQP4 pelos métodos ELISA (261 amostras) e IFI (207 amostras). Casos discordantes eram avaliados pelo CBA. Variáveis: - positividade do Ac anti-AQP4 pelos métodos ELISA e IHC - títulos - características demográficas - situação no momento da coleta: surto (30 dias antes ou após), remissão, uso de imunossupressores - análises sequenciais em 9 pacientes soropositivos pelo método ELISA - repetição do exame numa mesma amostra (117 casos); reteste em dias diferentes pelo mesmo operador (56 casos)	ELISA - Positividade: NMO: 75,8%; MTLE: 68%; NO: 21,4%; MSOS: 66,7%; Controle: 1,3% Especificidade: NMO: 98,7%; Geral: 98,7% Títulos: Variação: 5,9 a 200,62 (média: 92,99) ELISA x IFI (58 pacientes testados pelos dois testes): Sensibilidade NMO: ELISA 72,4%; IFI 65,5% Sensibilidade outras SCNMO: ELISA 41,9%; IFI 32,3% Casos discordantes - avaliados pelo teste CBA: SCNMO: 10 + ELISA e - IFI; 3 + IFI e - ELISA : +CBA Controles: 2+ ELISA e - IFI; 2 + IFI e - ELISA: - CBA SCNMO: 5 - ELISA e IHC: + CBA. Boa reprodutibilidade: concordância de 100% nas amostras duplicadas e retestadas Positividade e títulos médios não diferem entre tratados e não tratados. Títulos significativamente maiores nos surtos. Sem diferença de título entre NMO e outras SCNMO
WATERS et al, 2012	Comparação de 6 testes para a pesquisa de anti-AQP4.  Avaliar o comportamento do A anti-AQP4 ao longo do tempo	Estudo multicêntrico internacional. Amostras de soro de 146 pacientes e 86 controles - NMO: 35 - MTLE: 14 (MTLEr 9 e MTLEm 5) - NO: 8 (NOr 5) - Controles: 86 (22 sadios e 64 miscelânea) Amostras seriadas em 1 caso, para avaliação do comportamento do Ac anti-AQP4 Instituições: Clínica Mayo Rochester (93 pcts), Oxford UK (39 pcts), McGill Canadá (14 pcts) Amostras aliqüotadas, congeladas e codificadas na Universidade McGill e encaminhadas para os demais centros Testes: - Mayo: IFI, ELISA-R, FIPA-M, CBA-E - Oxford: FIPA-O, CBA-O, FACS, CBA-E	Testes que usam HEK293 transfectada com AQP4 provaram ser mais sensíveis: FACS 77%, CBA-O 73%, CBA-E 68%. ELISA foi o próximo mais sensível: 60% FIPA e IFI foram os menos sensíveis: 48% e 53% A combinação dos 2 kits comerciais (ELISA e CBA-E) aumenta a sensibilidade Boa concordância entre os testes. Correlação positiva entre títulos e tratamento - anti-AQP4 cai após a primeira infusão de RTX e lentamente aumenta após 20 meses. Segunda infusão leva o anticorpo a quase zero. Curva Roc - ELISA: redução do cutoff de 5 U/mL para 1,6U/mL: sensibilidade passa de 60% para 70%, com queda pequena da especificidade. O uso de testes que exigem menor expertise e menos recursos facilita a aplicação em larga escala.

<p>CHANSON et al, 2013</p>	<p>Avaliar se o seguimento longitudinal do anticorpo anti-AQP4 tem interesse na prática clínica.</p> <p>Comparar o seguimento do anticorpo anti-AQP4 com a avaliação seriada da citotoxicidade mediada pelo sistema complemento.</p>	<p>Casuística: 10 casos de NMO anti-AQP4 + com pelo menos 1 recorrência nos últimos 5 anos atendidos no Hospital Universitário de Strasbourg.</p> <p>Metodologia: coleta de amostras séricas nos surtos e nas visitas de controle.</p> <p>Ensaio para a pesquisa do Ac anti-AQP4: IFI e CBA.</p> <p>Medida da citotoxicidade mediada pelo complemento conforme descrição prévia*.</p> <p>Registro dos surtos, EDSS e tratamento imunossupressor.</p> <p>Total: 30 amostras, sendo 10 em surto.</p>	<p>Grande variabilidade intra e interindividual da concentração sérica do anticorpo anti-AQP4.</p> <p>Alta correlação entre os títulos do anti-AQP4 e a citotoxicidade mediada pelo complemento.</p> <p>Não houve correlação entre parâmetros clínicos e os títulos.</p> <p>Detectadas elevações dos títulos de anti-AQP4 sem surtos.</p> <p>Presença de recorrências sem elevação dos títulos de anti-AQP4.</p> <p>Queda significativa dos títulos de anti-AQP4 associada ao tratamento imunossupressor e plasmáfereze. No tratamento com rituximab, aumento inicial dos títulos, seguido por queda significativa.</p> <p>Não houve relação entre os títulos de anti-AQP4 e a situação funcional avaliada pelo EDSS.</p> <p>Observou-se melhor correlação da citotoxicidade mediada pelo complemento com a atividade clínica da doença.</p> <p>Limitações do estudo: pequena amostra, estudo retrospectivo.</p>
----------------------------	--	--	--

AQP4: aquaporina 4; IFI: imunofluorescência indireta; ELISA: ensaio imunoenzimático ; CBA: ensaio baseado em célula; NMO: neuromielite óptica; SCNMO: síndromes do complexo da neuromielite óptica; EDSS: escala expandida de incapacidade; HEK:

## **APÊNDICE B - Exames laboratoriais rotineiramente realizados**

Exames laboratoriais rotineiramente realizados para a investigação de pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central na unidade Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação.

1. Hemograma completo
2. Velocidade de hemossedimentação (VHS)
3. Creatinina, cistatina C
4. Transaminases, fosfatase alcalina
5. Glicemia
6. Fator antinuclear (FAN)
7. Fator reumatoide (FR)
8. Anticorpos anti-SSA e anti-SSB
9. Anticorpos anticardiolipina, IgG e IgM
10. Anticorpo anticoagulante lúpico
11. Anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase
12. Complemento total e frações 3 e 4 (C3 e C4)
13. Sorologias para hepatites B e C, anti-HIV, anti-HTLV1
14. Sorologia para sífilis (VDRL e FTA-ABs)
15. Dosagem de vitamina B12 e homocisteína
16. TSH, T4 livre e anticorpos anti-TPO
17. Eletroforese de proteínas
18. Estudo do Líquor, incluindo citologia, citometria, exame bioquímico, índice de síntese de IgG intratecal, pesquisa de bandas oligoclonais (focalização isoelétrica de proteínas), citologia oncótica, imunologias para sífilis, HIV, HTLV, esquistossomose, herpes simples, varicela-zoster, culturas para fungos, bactérias e BAAR.

## APÊNDICE C - Características clínicas e paraclínicas de pacientes com NMO

### Características clínicas dos pacientes com NMO

Iniciais	Anti-AQP4	Título U/mL	Sexo	Etnia	Idade de início	Evento inicial	Curso clínico	Recuperação evento inicial	Tempo doença anos	EDSS final
ASB	P	36,7	F	afrodesc	26	NO+MT	Rec.	Parcial	21	5,5
M	N	NA	F	branca	31	NO	Rec.	Parcial	6	4,5
CPC	P	25,9	F	afrodesc	41	MTLE	Rec.	Parcial	6	6,5
AP	P	52	F	afrodesc	20	MTLE	Rec.	Parcial	11	4
CNS	P	167,6	F	branca	53	MTLE	Rec.	Parcial	2	2,5
DMXV	N	NA	F	NR	43	NO+MT	Rec.	Parcial	6	8,5
EFA	P	8,2	F	afrodesc	35	TRONCO	Rec.	Ausente	8	8
ISF	P	119	F	afrodesc	44	NO+MT	Rec.	Parcial	10	6
JAGD	P	303,6	F	afrodesc	18	NO	Rec.	Completa	12	7,5
JAS	P	155,1	F	afrodesc	24	NO	Rec.	Ausente	12	4
MRM	P	50,5	F	branca	19	TRONCO	Rec.	Parcial	2	3,5
MTDS	N	NA	F	branca	7	NO	Rec.	Completa	12	8
MLMM	P	190,7	F	branca	45	NO	Rec.	Completa	9	3
MFRA	N	NA	F	branca	48	TRONCO	Rec.	Completa	11	4
MAG	P	27,5	M	afrodesc	4	TRONCO	Rec.	Ausente	3	7,5
RBSP	P	66	F	afrodesc	17	TRONCO	Rec.	Completa	14	1
TLM	P	187,6	F	branca	54	NO	Rec.	Parcial	20	5
GLGM	P	41,8	F	branca	68	MTLE	Rec.	Parcial	9	8,5
DTJ	N	NA	M	branca	37	MTLE	Rec.	Parcial	1	8
IASL	P	769	F	NR	33	NO	Rec.	Parcial	2	2
VBS	P	6,3	F	NR	45	MTLE	Rec.	Ausente	5	10
FSM	P	25	M	NR	34	NO	Rec.	Parcial	11	10
ZSN	P	217,3	F	branca	43	NO+MT	Rec.	Completa	15	6,5
CBS	N	NA	F	branca	63	NO	Rec.	Parcial	1	6
CSL	P	7,2	F	NR	55	TRONCO	Rec.	Ausente	4	8
EQS	P	485	F	branca	28	NO	Mono	Completa	4	1
ITT	N	NA	F	NR	48	NO+MT	Mono	Parcial	5	8
LSF	P	299,8	F	mestiça	4	MTLE	Mono	Parcial	9	6,5
JDS	P	235,5	F	afrodesc	10	MTLE	Mono	Ausente	9	7,5
MACL	P	539	F	NR	54	NO+MT	Mono	Parcial	2	6,5
FRCA	P	158,3	F	branca	21	MTLE	Mono	Completa	3	1
WS	P	16,7	F	branca	50	NO+MT	Mono	Parcial	1	3,5
ICF	N	NA	F	branca	43	NO+MT	Mono	Parcial	18	6,5
LRS	N	NA	M	afrodesc	13	MTLE	Mono.	Ausente	11	7

SR: sem registro, NA: não se aplica, MTLE: mielite transversa longitudinal extensa, NO: neurite óptica, F: feminino, M: masculino, P: positivo, N: negativo, Rec: recorrente, Mono: monofásico

## Características paraclínicas dos pacientes com NMO

Iniciais	PEV	RM coluna – lesão central	RM coluna – segmento afetado	RM encéfalo	Líquor		FAN	Anti- SSA	Anti- SSB	Anticard
					↑ cel	↑ pt				
ASB	Normal	Sim	CT	Normal	Não	Não	P	N	N	N
M	Atraso	Sim	CT	Típica	Sim	Não	P	N	N	N
CPC	↓ Ampl	Sim	C	Inespecífico	Não	Não	N	SR	SR	N
AP	Atraso	Sim	CT	Normal	Não	Não	P	N	N	N
CNS	Atraso	Sim	C	Inespecífico	Não	Não	N	N	N	N
DMXV	Ausente	Não	CT	Normal	SR	SR	P	N	N	N
EFA	Ausente	Sim	T	Típica	Não	Não	P	P	N	P
ISF	Atraso	Sim	C	Inespecífico	Não	Sim	N	N	N	N
JAGD	Ausente	Não	CT	Típica	Não	Não	N	N	N	P
JAS	Ausente	Sim	Holom	Normal	Não	Não	P	N	N	N
MRM	Atraso	Sim	CT	Típica	Não	Sim	N	N	N	N
MTDS	Atraso	Sim	CT	Inespecífico	Não	Não	N	N	N	N
MLMM	Atraso	Sim	CT	Normal	Não	Não	N	N	N	N
MFRA	Ausente	Sim	Holom	Inespecífico	Sim	Sim	P	N	N	N
MAG	SR	Sim	Holom	Inespecífico	Sim	Sim	N	N	N	SR
RBSP	Normal	Sim	C	Inespecífico	Não	Não	P	N	N	P
TLM	Ausente	Sim	C	Típica	Não	Sim	P	N	N	P
GLGM	Ausente	Sim	CT	Típica	Não	Não	P	N	N	N
DTJ	Normal	Sim	T	Normal	Não	Sim	N	N	N	N
IASL	Atraso	Sim	T	Inespecífico	Sim	Não	N	N	N	SR
VBS	Ausente	Sim	T	Típica	Sim	Sim	N	N	N	N
FSM	Ausente	Sim	CT	Inespecífico	Não	Sim	N	N	N	N
ZSN	Normal	Sim	CT	Inespecífico	Sim	Não	N	N	N	P
CBS	Atraso	Sim	CT	Inespecífico	Sim	Sim	N	N	N	N
CSL	↓ Ampl	Não	CT	Inespecífico	Sim	Sim	P	N	N	P
EQS	Atraso	Sim	T	Normal	SR	SR	P	N	N	P
ITT	Normal	Sim	T	Inespecífico	Não	Sim	N	SR	N	P
LSF	Ausente	Sim	CT	Típica	Não	Não	P	N	N	P
JDS	Ausente	Sim	CT	Inespecífico	Não	Não	P	N	N	P
MACL	Atraso	Sim	CT	Inespecífico	Sim	Sim	P	N	P	N
FRCA	SR	Sim	CT	Inespecífico	Não	Não	P	N	N	N
WS	Atraso	Sim	CT	Inespecífico	Sim	Não	N	N	N	N
ICF	Atraso	Não	CT	Inespecífico	SR	SR	N	N	N	P
LRS	Ausente	Sim	TL	Típica	Não	Não	N	SR	N	N

PEV: potencial evocado visual, RM: ressonância magnética, SR: sem registro, ↓ ampl: diminuição de amplitude, ↑ cel: aumento celularidade, ↑ pt: aumento proteinorraquia, P: positivo, N: negativo, C: cervical, CT: cervicotorácico, T: torácico, TL: toracolombar, Holom: holomedular, FAN: fator antinuclear, anticard: anticorpo anticardiolipina,

## APÊNDICE D - Revisão sistemática de casos ocidentais de NMO

Foi realizada revisão sistemática com o objetivo de descrever as características demográficas, clínicas e paraclínicas de casos ocidentais de Neuromielite Óptica.

Para a identificação dos artigos, foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e Lilacs. As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram verificadas para identificar eventuais artigos não localizados nas bases de dados citadas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: *Neuromyelitis Optica* OR *Devic Disease* AND *epidemiologic* OR *epidemiology*. Na base de dados MEDLINE/Pubmed, foram selecionados como filtros trabalhos em humanos, publicados entre 01 de janeiro de 2006 e 28 de setembro de 2013 (data de realização da busca) e os idiomas inglês, francês, espanhol e português.

Os critérios de inclusão dos artigos foram:

- Tipos de estudo: estudos observacionais, retrospectivos ou prospectivos, que avaliam aspectos demográficos, clínicos e paraclínicos de pacientes com neuromielite óptica;
- Amostra: pacientes de qualquer faixa etária, sexo, raça/etnia, com o diagnóstico de Neuromielite Óptica estabelecido pelos critérios de Wingerchuk, revisão 2006;
- Data de publicação: janeiro de 2006 a 28 de setembro de 2013;
- Idiomas: inglês, francês, espanhol e português.

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Artigos de revisão e relatos de caso;
- Estudos interessados na análise de outros aspectos da neuromielite óptica além da epidemiologia;
- Estudos restritos a uma faixa etária;
- Estudos em animais;
- Diagnóstico de NMO não baseado nos critérios de Wingerchuk - revisão 2006.

Os dados foram coletados por um único revisor (a autora). Quando disponíveis nos artigos, foram registrados os seguintes dados: distribuição por sexo, raça/etnia, idade de início, evolução recorrente, evento inicial, intervalo de tempo para a primeira recorrência, duração da doença, número de recorrências / taxa anual de recorrências, situação funcional estimada pela escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), frequência de positividade do anticorpo anti-AQP4 e método adotado na pesquisa, lesões na ressonância magnética de coluna, lesões na ressonância magnética de encéfalo, doenças associadas, presença de outros auto-anticorpos, características do líquido (pleocitose, presença de bandas oligoclonais), alterações de potenciais evocados visuais.

Em alguns artigos, foi selecionada parte da amostra total e foi necessário recalcular os dados para incluir apenas pacientes com o diagnóstico de NMO pelo critério citado.

Foram encontrados 227 artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed. Nas demais bases de dados e nas referências dos artigos selecionados, não foram encontrados artigos adicionais. A partir da análise do título e dos resumos, foram selecionados 26 artigos. Após a avaliação dos textos completos, foram excluídos 19 artigos, devido ao diagnóstico de neuromielite óptica não baseado nos critérios de Wingerchuk - revisão 2006, por se tratar de amostra repetida avaliada em outro artigo selecionado, por avaliação de aspectos distintos

daqueles de interesse ou pela inclusão de população oriental. Sete artigos foram selecionados e os dados coletados são apresentados na tabela a seguir.

#### Trabalhos sobre NMO em população ocidental

Autor / ano publicação	N	Método anti-AQP4	Sexo ♀:♂	Idade início (anos)	Primeiro evento (%)	Curso Rec (%)	Intervalo 1ª Recor. meses	Duração doença anos	Nº Recor.	Anti-AQP4+ (%)	Dç AI (%)	Outro Ac (%)		
Cabre / 2009	50	NR	7,3:1	32,6	NR	NR	11,5	9,5	NR	32	NR	NR		
Bizzoco / 2009	07	IFI	7:0	38,9	MT:42,8 NO: 42,8 NMO:14,2	85,7	NR	NR	5,28	57,1	14,3	28,5		
Collongues / 2010	125	IFI	3:1	34,5	MT:45,6 NO: 36,8 NMO:17,6	73	30,8±4 3,1	NR	NR	54	10,4	NR		
Asgari / 2011	36	CBA-E	2,6:1	35,6	MT:50,0 NO: 28,0 NMO:15,0	100	NR	NR	NR	55	NR	NR		
Cosburn / 2012	11	NR	4,5:1	35,4	MT:36,5 NO: 45,5 NMO:18,1	100	NR	11	NR	70	NR	54		
Jarius / 2012	119	Vários	5:1	NR	NR	NR	9	4,8	5	77,3	NR	NR		
			AQP4 +: 9,2:1	AQP4+: 36	AQP4+: MT: 26,7 NO: 62,2 NMO: 6,7 Tronco: 4,4	AQP4 +: 100							AQP4 +: 23,8 %	AQP4 +: 46,4%
			AQP4 -: 1,9:1	AQP4-: 37	AQP4-: MT: 18,5 NO: 44,4 NMO: 33,3 Tronco:3,7	AQP4 -: 81,5							AQP4 -: 5,7%	AQP4 -: 3,3%
Mealy / 2012	126	IFI	6,5:1	41,1	MT: 36,5 NO: 46,8 NMO: 15,0	94,1	NR	7,5	4,2	68,3	NR	75%		

NR: Não registrado; AQP4: aquaporina 4; auto-Ac: autoanticorpos; RM: ressonância magnética; IFI: imunofluorescência indireta; CBA-E: ensaio baseado em célula Euroimmun; MT: mielite transversa; NO: neurite óptica; NMO: neuromielite óptica, Rec: recorrente, Recor: recorrências, N: número de casos, Nº: número, Dç AI: doença autoimune, Ac: anticorpo

## **ANEXO A - Escala EDSS**

Sistemas funcionais para a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)

### **Funções Piramidais**

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

### **Funções Cerebelares**

- 0. Normal;
- 1. Sinais anormais sem incapacidade;
- 2. Ataxia discreta em qualquer membro;
- 3. Ataxia moderada do tronco ou de membros;
- 4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia;
- V. Desconhecido.

### **Funções do Tronco Cerebral**

- 0. Normal;
- 1. Somente sinais anormais;
- 2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve;
- 3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros pares cranianos;
- 4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada;
- 5. Incapacidade de deglutir ou falar;
- V. Desconhecido.

### **Funções Sensitivas**

0. Normal;
1. Diminuição de sensibilidade vibratória ou discriminação em 1-2 membros;
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória ou da discriminação em 1-2 membros; ou diminuição somente da sensibilidade vibratória em 3-4 membros;
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou perda da sensibilidade vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros;
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros;
5. Perda de todas as modalidades sensitivas em 1-2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça;
- V. Desconhecido.

### **Funções Vesicais e Intestinais**

0. Normal;
1. Urgência ou retenção urinária leve;
2. Incontinência menor que uma vez por semana, com necessidade de adaptações eventuais (cateterismo vesical, compressão suprapúbica para o esvaziamento vesical);
3. Incontinência maior ou igual uma vez por semana;
4. Incontinência diária ou mais que uma vez por dia, com a necessidade de cateterismo vesical quase constante e auxílio frequente para a evacuação intestinal;
5. Necessidade de cateterismo vesical contínuo;
6. Perda da função vesical e intestinal
- V. Desconhecido

### **Funções Visuais**

0. Normal;
1. Escotoma com acuidade visual (AV) corrigida  $\geq 20/30$ ;
2. Pior olho com escotoma e AV entre 20/30 e 20/59 ;

3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV entre 20/60 e 20/99;
4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou item 3 com AV do melhor olho igual  $\leq$  20/60;
5. Pior olho com AV  $<$  20/200; ou item 4 com AV do melhor olho  $\leq$  20/60;
6. Item 5 com AV do melhor olho  $\leq$  20/60;
- V. Desconhecido.

### **Funções mentais**

0. Normal;
1. Alterações apenas do humor;
2. Diminuição discreta da cognição;
3. Diminuição moderada da cognição;
4. Diminuição acentuada da cognição;
5. Demência;
- V. Desconhecido.

### **Pontuação EDSS**

- 0.0: Exame neurológico normal
- 1.0: Sem incapacidade, um sistema funcional de grau 1
- 1.5: Sem incapacidade, dois sistemas funcionais de grau 1
- 2.0: Incapacidade mínima em um sistema funcional (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
- 2.5: Incapacidade mínima em dois sistemas funcionais ( 2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
- 3.0: Incapacidade moderada em 1 sistema funcional (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 sistemas funcionais (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
- 3.5: Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
- 4.0: Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)

4.5: Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)

5.0: Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)

5.5: Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)

6.0: Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)

6.5: Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)

7.0: Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)

7.5: Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)

8.0: Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)

8.5: Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)

9.0: Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)

9.5: Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)

10.0: Morte por esclerose múltipla

Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33 (11): 1444–52.