

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira

**ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE
SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM
ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMIELITE ÓPTICA: ESTUDO
COMPARATIVO**

Belo Horizonte
2018

Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira

**ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE
SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM
ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMIELITE ÓPTICA: ESTUDO
COMPARATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual

Linha de Pesquisa: Resposta Morfofuncional do Sistema Visual a Agentes Físicos, Químicos e Biológicos

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

**Belo Horizonte- MG
Faculdade de Medicina da UFMG
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FACULDADE DE
MEDICINA**

Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida
Magnífico Reitor

Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira
Vice Reitor

Prof. Dr. Fábio Alves da Silva Júnior
Pró Reitor de Pós Graduação

Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos
Pró Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Humberto José Alves
Diretor da Faculdade de Medicina

Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira
Vice Diretora da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes
Coordenador do Centro de Pós Graduação

Profa. Dr. Eli Iola Gurgel Andrade
Subcoordenadora do Centro de Pós Graduação

Prof. Dr. Renato Santiago Gomes
Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Dr. Helena Maria Gonçalves Becker
Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro
Coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Profa. Dra. Vivian Resende
Subcoordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Membros do Colegiado do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro

Profa. Dra. Vivian Resende

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Marco Antônio Percope de Andrade

Representante discente: Dra. Taíse Miriam Cruz Mosso Ramos

V657e Vieira, Rodrigo Gonçalves Kleinpaul.
Estudo dos fatores preditivos para conversão de síndrome clínica isolada de tronco encefálico em esclerose múltipla ou neuromielite óptica [manuscrito]: estudo comparativo. / Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira. - - Belo Horizonte: 2018. 117f.
Orientador: Marco Aurélio Lana Peixoto.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Esclerose Múltipla. 2. Neuromielite Óptica. 3. Tronco Encefálico. 4. Doenças Desmielizantes. 5. Aquaporinas. 6. Estudos Longitudinais. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Peixoto, Marco Aurélio Lana. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WL 360



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO RODRIGO GONÇALVES KLEINPAUL VIEIRA

Realizou-se, no dia 16 de abril de 2018, às 14:00 horas, Sala 526, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMIELITE ÓPTICA: ESTUDO COMPARATIVO*, apresentada por RODRIGO GONÇALVES KLEINPAUL VIEIRA, número de registro 2014659340, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Marco Aurelio Lana Peixoto - Orientador (UFMG), Prof(a). Vivian Resende (UFMG), Prof(a). Joel Edmur Boteon (Faculdade de Medicina da UFMG), Prof(a). Jefferson Becker (PUCRS), Prof(a). Rogério de Rizo Morales (UFU).

A Comissão considerou a tese:

☒ Aprovada

☐ Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 16 de abril de 2018.

Prof(a). Marco Aurelio Lana Peixoto (Doutor)

Prof(a). Vivian Resende (Doutora)

Prof(a). Joel Edmur Boteon (Doutor)

Prof(a). Jefferson Becker (Doutor)

Prof(a). Rogério de Rizo Morales (Doutor)

À Deus, Senhor de todas as coisas

Aos meus pais e irmãos pelo amor, exemplo e dedicação

À minha esposa pela compreensão e apoio

À minha amada filha

AGRADECIMENTOS

À Deus, Senhor de todas as coisas, pela sabedoria e entendimento.

Ao professor Marco Aurélio Lana Peixoto, pela amizade, aprendizado, ensinamentos e convivência, fundamentais para minha formação profissional e pessoal.

Aos professores Francisco Eduardo Costa Cardoso e Paulo Caramelli pela oportunidade e ensinamentos proporcionados na neurologia.

Ao professor Carlos Henrique Melo Reis, responsável pela meu primeiro contato com a neurologia, ainda no quinto período da faculdade, pelos ensinamentos e incentivos.

Aos amigos do CIEM, em especial Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral e Natália Cirino Talim Menezes, por todos esses anos de convivência, aprendizado e cumplicidade.

Às funcionárias do CIEM Geralda Silva Vieira, Maria de Lourdes Castro e Sandra Maria da Silva pela colaboração e carinho.

Aos pacientes do CIEM minha gratidão.

Aos meus pais, João e Altiva, meus irmãos, Bruno e Paula, minha esposa Bruna e minha filha Helena pelo amor, carinho e compreensão.

“Bem Aventurado o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire conhecimento; Porque é melhor a sua mercadoria do que artigos de prata, e maior o seu lucro que o ouro mais fino.”

Provérbios 3:13 e 14 Bíblia Sagrada

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) e o espectro da neuromielite óptica (NMOSD) são doenças imunomediadas desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), que, em geral, tem curso recorrente. Apesar de apresentarem importantes diferenças em seus mecanismos fisiopatogenéticos, clínicos, laboratoriais e à imagem por ressonância magnética (IRM), as duas doenças podem apresentar manifestações clínicas iniciais semelhantes secundárias a lesões inflamatórias nos nervos ópticos, no encéfalo ou na medula espinhal. **Objetivos:** Este estudo procurou

(1) identificar fatores preditivos para o diagnóstico de EM e de NMOSD em pacientes com sintomas de tronco encefálico como manifestação inicial de uma das duas doenças; (2) analisar as diferenças das características demográficas e clínicas entre os pacientes que atingiram o diagnóstico de EM ou de NMOSD a partir de sintomas iniciais de tronco encefálico; (3) analisar as diferenças das características demográficas e clínicas entre os pacientes que atingiram o diagnóstico de NMOSD soropositivo e soronegativo para o anticorpo AQP4-IgG; (4) identificar associações entre as características demográficas e clínicas que sejam significativas para a conversão para EM ou para NMOSD em pacientes com sintomas iniciais de tronco encefálico. **Métodos:** Estudo longitudinal dos pacientes avaliados no Centro de Investigação em Esclerose Múltipla da Universidade Federal de Minas Gerais (CIEM-UFMG) com primeiro episódio desmielinizante de tronco encefálico. A associação dos sintomas de tronco encefálico nos pacientes com EM e NMOSD foi analisada em relação às características clínicas e demográficas. Para expressar a força da associação dos fatores demográficos e clínicos com a conversão para EM ou para NMOSD utilizamos o odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC). Os pacientes com NMOSD foram classificados em soropositivos e soronegativos em relação à presença sérica do anticorpo anti-aquaporina 4. **Resultados:** Cento e vinte nove pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 92 (71,3%) pacientes com EM e 37 (28,7%) pacientes com NMOSD. Os fatores preditivos para conversão para EM foram a diplopia (OR 0,09 IC 95% 0,03- 0,24 p-valor <0,001), a paralisia facial (0,12 IC 95% 0,02-0,98 p-valor 0,023), os sintomas trigeminais (OR 0,21 IC 95% 0,05-0,93 p-valor 0,036) e a raça branca (OR 0,36 IC 95% 0,17-0,80 p-valor 0,018) enquanto a APS (OR 21,24 IC 95% 8,56-52,70

p-valor <0,001), o sexo feminino (OR 3,75 IC 95% 1,34-10,54 p-valor 0,010), os extremos etários (OR 3,06 IC 95% 1,36-6,91 p-valor 0,009), a presença de outros autoanticorpos (OR 6,96 IC 95% 2,35-20,57 p-valor < 0,001), a história familiar de doenças autoimunes (OR 3,34 IC 95% 1,04-10,74 p-valor 0,050) e a presença de doenças autoimunes (OR 12,14 IC 95% 2,44-60,44 p-valor 0,001) foram fatores preditivos para conversão em NMOSD. Não houve diferença entre os grupos NMOSD soropositivos e NMOSD soronegativos em relação ao risco de desenvolvimento da doença após manifestação inicial de tronco encefálico. Na conversão para EM sintomas trigeminais ocorrem predominantemente de forma isolada e em pacientes com maior idade; paralisia facial ocorre predominantemente em pacientes mais jovens, e diplopia se manifesta predominantemente como sintoma inicial associado a outros sintomas, e tem recuperação completa. Por outro lado, como fator preditivo de NMOSD, a APS se manifesta predominantemente como sintoma isolado. **Conclusão:** A APS, a diplopia e os sintomas de envolvimento dos nervos trigêmeo e facial como manifestação de um primeiro episódio desmielinizante apresentam diferentes características demográficas, clínicas e prognósticas na NMOSD e na EM. A diplopia, sintomas trigeminais, paralisia facial são fatores preditivos independentes para o desenvolvimento de EM, enquanto a APS é forte fator preditivo independente para o desenvolvimento de NMOSD.

Palavras-chave: esclerose múltipla, espectro de neuromielite óptica, sintomas de tronco encefálico, primeiro episódio desmielinizante, anticorpo anti-aquaporina 4, fatores preditivos, síndrome clínica isolada, diplopia, síndrome de área postrema

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are immune-mediated demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) which usually have a relapsing course. Although these conditions have distinct pathophysiological, clinical and imaging characteristics, they often present similar inaugural neurological manifestations which result from inflammatory lesions in the optic nerves, brain and spinal cord. **Objectives:** This study aimed at identifying predictive factors for development of either MS or NMOSD in patients who presented brainstem symptoms as the inaugural manifestation of the disease. Additional objectives included (1) to describe the demographic and clinical characteristics of MS and NMOSD patients who presented brainstem symptoms as the inaugural manifestation of the disease; (2) to compare these characteristics in NMOSD patients according to their AQP-4 IgG serostatus; (3) to identify associations of demographic and clinical characteristics of patients with inaugural brainstem symptoms which may reach significance level in their conversion to MS or NMOSD. **Methods:** This is a longitudinal study of patients who presented brainstem symptoms as inaugural manifestation of either MS or NMOSD. Patients who met accepted diagnostic criteria for either MS or NMOSD were seen and followed-up at CIEM MS Research Center of the Federal University of Minas Gerais, Brazil. Clinical and demographic data of these patients were collected and analyzed. Odds ratio (OR) and their respective confidence intervals (CI) were used to evaluate the power of these characteristics as predictors of MS or NMOSD. Patients with NMOSD were divided into seropositive and seronegative subgroups according to their aquaporin 4 antibody serostatus. **Results:** One hundred and twenty nine patients fulfilled the inclusion criteria for the study. Ninety two (71.3%) patients had MS and 37 (28.7%) had NMOSD. Found predictive factors for conversion to MS were diplopia (OR 0.09 95% CI 0.03-0.24 p-value <0.001), facial paralysis (0.12 CI 95% 0.02-0.98 p-value 0.036), white race (OR 0.36 CI 95% 0.17-0.80 p-value 0.018), and trigeminal symptoms (OR 0.21 95% CI 0.05-0.93 p-value 0.036), whereas APS (OR 21.24 95% CI 8.56-52.70 p-value <0.001), female sex (OR 3.75 95% CI 1.34-10.54 p-value 0.010), age extremes (OR 3.06 95% CI 1.36-6.91 p-value 0.009), the presence of other serum autoantibodies (OR 6.96 95% CI 2.35-20.57 p-value <0.001), family

history of autoimmune diseases (OR 3.34 95% CI 1.04-10.74 p-value 0.050) and the co-existence of autoimmune diseases (OR 12.14 95% CI 2.44-60.44 p-value 0.001) were found as predictive factors for NMOSD development. There were no differences between seropositive NMOSD and seronegative NMOSD subgroups regarding their demographic and clinical characteristics. In MS patients, older age at disease onset was associated with the occurrence of trigeminal symptoms ($p = 0.009$) whereas younger age was associated with facial paralysis ($p = 0.039$). Diplopia was predominantly found as part of multifocal onset ($p = 0.001$) whereas trigeminal symptoms were predominantly an isolated manifestation ($p = 0.028$). In NMOSD patients APS and diplopia occurred more frequently as isolated inaugural symptoms ($p = 0.036$) and $p = 0.005$). Full recovery in NMOSD patients was associated with diplopia ($p = 0.039$). **Conclusion:** Area postrema syndrome, diplopia and involvement of the trigeminal and facial nerves, occurring as clinical isolated syndrome have distinct demographical, clinical and outcome characteristics in patients in risk of developing either NMOSD or MS. Diplopia, trigeminal symptoms, facial paralysis were independent predictors for development of MS whereas APS was an independent predictor for NMOSD development.

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optic spectrum disorders, brain stem symptoms, clinically isolated syndrome, anti-aquaporin 4 antibody, predictive factors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM	Encefalomielopatia aguda disseminada- <i>Acute disseminated encephalomyelitis</i>
APS	Síndrome de área postrema – <i>area postrema syndrome</i>
Anti- TPO	Anticorpo anti-tireoperoxidase
Anti-SSA	Anticorpo anti-síndrome de Sjogren A
AQP 4	Aquaporina 4
AQP4 IgG	Anticorpo anti aquaporina 4
BOC	Bandas oligoclonais
CBA	Cell based assay
CIEM	Centro de Investigação em Esclerose Múltipla
CNPase	<i>cyclic nucleotide phosphodiesterase</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIS	Síndrome clínica isolada - <i>clinically isolated syndrome</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DIS	Disseminação no espaço
DIT	Disseminação no tempo
EDMUS	Banco de dados europeu - <i>European database multiple sclerosis</i>
EDSS	Escala Expandida de Incapacidade- <i>Expanded disability status scale</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
EMPR	Esclerose múltipla primariamente recorrente
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EMCD	Esclerose Múltipla clinicamente definida
EMCP	Esclerose Múltipla clinicamente provável
EMLD	Esclerose múltipla laboratorialmente definida
EMLP	Esclerose Múltipla laboratorialmente provável
F	Feminino
FAN	Fator antinuclear

FIPA	<i>Fluorescence immunoprecipitation assay</i>
FACS	<i>Fluorescence-activated cell sorting</i>
HF	História familiar
HLA	<i>Human histocompatibility leukocyte antigen</i>
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IC	Intervalo de confiança
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IRM	Imagem por ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
M	Masculino
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MAG	<i>Myelin associated glycoprotein</i>
MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
NA	Não se aplica
NMO	Neuromielite Óptica
NMO-DBr	Banco de Dados Brasileiro de Neuromielite Óptica
NMOSD	<i>Neuromyelitis optica spectrum disorders</i>
NO	Neurite óptica
PEV	Potencial evocado visual
PESS	Potencial evocado somato sensitivo
RIS	Síndrome radiológica isolada – <i>radiologically isolated syndrome</i>
SAD	Sintoma de apresentação de doença
SNC	Sistema nervoso central
STE	Síndrome de tronco Encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – O ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA DE ACORDO COM WINGERCHUK, LENNON, <i>ET AL.</i> (2007)	25
QUADRO 2- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE NMO DE ACORDO COM WINGERCHUK <i>ET AL.</i> (1999).....	29
QUADRO 3 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS REVISADOS DE NMO DE ACORDO COM WINGERCHUK <i>ET AL.</i> (2006)	30
QUADRO 4 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE NMOSD DE ACORDO COM WINGERCHUK <i>ET AL.</i> (2015).....	31
QUADRO 5 - REQUISITOS ADICIONAIS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE NMOSD DE ACORDO COM WINGERCHUK <i>ET AL.</i> (2015).....	32
QUADRO 6 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA, DE ACORDO COM SCHUMACHER <i>ET AL.</i> (1965).....	39
QUADRO 7- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA DE POSER <i>ET AL.</i> (1983).....	40
QUADRO 8 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA POLMAN <i>ET AL.</i> (2011)	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM SINTOMA INAUGURAL DE TRONCO ENCEFÁLICO CONVERTIDOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA OU ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA	62
TABELA 2 – TAXAS DE CONVERSÃO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA OU ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA SEGUIDAS DE ODDS RATIO E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% EM PACIENTES COM SINTOMA INAUGURAL DE TRONCO ENCEFÁLICO	64
TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM NMOSD SOROPOSITIVOS E SORONEGATIVOS PARA AQP4-IGG.....	67
TABELA 4 - ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM SINTOMAS INAUGURAIS DE TRONCO ENCEFÁLICO NA EM E NO NMOSD DE ACORDO COM O P-VALOR	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DOENÇA DESMIELINIZANTE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E SINTOMA INICIAL DE TRONCO ENCEFÁLICO	60
FIGURA 2- FATORES PREDITIVOS PARA A CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA	65

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1. ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA	21
2.2. ESCLEROSE MÚLTIPLA	34
2.3. A CORRELAÇÃO ENTRE O ESPETRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA E A ESCLEROSE MÚLTIPLA	43
2.4. OS SINTOMAS DE TRONCO ENCEFÁLICO NO ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA E NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	45
2.5. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	50
3. OBJETIVOS	52
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	52
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	52
4. PACIENTES E MÉTODO	53
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	53
4.2. SELEÇÃO DE PACIENTES.....	53
4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	55
4.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO ENVOLVIMENTO DO TRONCO ENCEFÁLICO.....	55
4.6. DADOS COLETADOS.....	57
4.7. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	57
4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
4.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	59
5. RESULTADOS	60
5.1. PACIENTES QUE CONVERTERAM PARA EM E PARA O NMOSD.....	60
5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	61
5.3. FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO PARA EM E NMOSD	65
5.4. FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DOS SINTOMAS DE TRONCO ENCEFÁLICO EM NMOSD EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE AQP4-IGG	66
5.5. A ASSOCIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS COM OS SINTOMAS INAUGURAIS DE TRONCO ENCEFÁLICO COMO FATOR DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA OU PARA O ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA	68
6. DISCUSSÃO	70
7. CONCLUSÃO.....	81
8. REFERÊNCIAS	83
9. APÊNDICE	114
10. ANEXO.....	115

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) e a neuromielite óptica (NMO) são doenças imunomediadas, desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), apresentando, em geral, curso recorrente. Por muitas décadas a NMO foi considerada uma variante da EM. No entanto, a revisão de 71 casos da Mayo Clinic, nos Estados Unidos, por Wingerchuk *et al.* (1999) demonstrou que a NMO e a EM, apesar de várias similaridades clínicas, apresentam profundas diferenças em sua distribuição demográfica, seu curso clínico e em suas anormalidades laboratoriais e de imagem. Logo depois, Lucchinetti *et al.* (2002) mostraram importantes diferenças na patologia e nos mecanismos patogénéticos das duas doenças.

A descoberta de um biomarcador de alta especificidade e sensibilidade para a NMO, denominado anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG), corroborou essas observações e demonstrou, de modo inquestionável, a independência nosológica das duas condições (Lennon *et al.*, 2004; Lennon *et al.*, 2005). O AQP4-IgG pode ser detectado em aproximadamente 70% a 85% dos pacientes, permitindo o diagnóstico definitivo da doença (NMO soropositiva). Em outros 15% a 30% dos pacientes com quadro clínico típico de NMO, o anticorpo não pode ser demonstrado, e são denominados NMO soronegativos (Waters *et al.*, 2008; Waters e Vincent, 2008; Jarius *et al.*, 2012; Marignier *et al.*, 2013; Wingerchuk *et al.*, 2015). A identificação do AQP4-IgG também permitiu o reconhecimento de formas limitadas da NMO e a expansão do fenótipo da doença dentro de um espectro denominado *espectro da neuromielite óptica* ou *NMOSD*, iniciais do termo em língua inglesa *neuromyelitis optica spectrum disorders*.

A EM e a NMO são, portanto, entidades nosológicas independentes, com suas próprias características demográficas, clínicas, laboratoriais serológicas e do líquido cefalorraquidiano (LCR), de imagem por ressonância magnética (IRM), de prognóstico e de tratamento.

Apesar de todas estas características diferenciais entre si, EM e NMOSD, na grande maioria das vezes, iniciam a partir de um primeiro episódio desmielinizante, resultante de um processo inflamatório focal, envolvendo uma porção do SNC, seja

os nervos ópticos, o encéfalo ou a medula espinhal (Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk, Pittock, *et al.*, 2007).

O primeiro episódio desmielinizante, denominado síndrome clínica isolada e conhecido na literatura pelas iniciais *CIS* - do termo consagrado em língua inglesa *clinically isolated syndrome* – traz consigo o potencial de transformação futura em EM ou em NMOSD. A investigação profunda das características destes sintomas inaugurais poderá trazer subsídios que auxiliem na identificação específica de uma ou de outra doença, antes que ela se torne completamente manifesta.

Os sintomas de tronco encefálico foram descritos desde os primeiros relatos de NMOSD, mas apenas com a descoberta do anticorpo AQP4-IgG começaram a ser reconhecidos como importantes indicadores no diagnóstico da doença. Estes fenômenos foram valorizados na construção dos critérios diagnósticos de NMO/NMOSD de 2006/2007, e posteriormente, nos critérios do Painel Internacional de 2015, foram reconhecidos como uma das seis manifestações típicas da doença. (Wingerchuk *et al.*, 2006; Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007; Wingerchuk *et al.*, 2015).

Enquanto a neurite óptica e a mielite aguda possuem características clínicas e radiológicas que as diferenciam entre si na NMOSD e na EM, não há evidências de diferenças entre as duas doenças em relação às características demográficas e clínicas dos sintomas de tronco encefálico. Menos ainda se sabe se a presença de um sintoma de tronco encefálico como manifestação inaugural da doença desmielinizante seria fator preditivo de conversão para EM ou para NMOSD (Kim, Kim, *et al.*, 2017).

O envolvimento do tronco encefálico tem sido descrito na EM e na NMO, tanto como manifestação inicial da doença quanto em seu curso evolutivo. Os sintomas de tronco encefálico na NMO foram observados em 81(31,4%) de 258 pacientes de uma coorte de centros de referência em doenças desmielinizantes dos Estados Unidos da América, Canadá, França, Alemanha e Japão, ocorrendo como a apresentação inicial da doença em 17% dos casos (Kremer *et al.*, 2014).

Numa coorte internacional, com 33 centros de referência em doenças desmielinizantes, a apresentação inicial da EM com sintoma de tronco encefálico foi observada em 103 (19,8%) de 521 pacientes (Kuhle *et al.*, 2015).

Como a EM e a NMOSD podem ter manifestações clínicas iniciais de modo semelhante, principalmente em relação aos sintomas de tronco encefálico, o diagnóstico clínico diferencial entre as duas doenças, nesta fase inicial da doença é

difícil. A diferenciação precoce entre EM e NMOSD é fundamental para a abordagem terapêutica, uma vez que a NMO apresenta prognóstico mais grave que a EM, e que algumas drogas usadas no tratamento da EM podem ser ineficazes e, inclusive, deletérias para a evolução da NMO (Wingerchuk e Lucchinetti, 2007; Palace *et al.*, 2010; Kleiter *et al.*, 2012; Min *et al.*, 2012; Gelfand *et al.*, 2014; Kim, Kim, *et al.*, 2017).

O presente trabalho buscou a identificação de fatores preditivos para a conversão da CIS ou sintomas inaugurais de tronco encefálico em NMOSD ou EM. Este estudo é inédito e pode fornecer subsídios para diagnóstico precoce e diferencial entre essas doenças. O diagnóstico precoce, por sua vez, possibilita a instituição de medidas terapêuticas adequadas capazes de prevenir lesões neurológicas graves e incapacitantes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Espectro de Neuromielite Óptica

A NMO é uma doença autoimune com desmielinização e necrose do sistema nervoso central (SNC) que, preferencialmente, acomete o nervo óptico e a medula espinhal (Lana-Peixoto, 2008). A doença se manifesta através de surtos ou exacerbações, que são pioras neurológicas com duração superior a 24 horas. A neurite óptica (NO) e a mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) são as principais manifestações clínicas da NMO (Wingerchuk *et al.*, 1999).

A NO geralmente é bilateral, com baixa de visão importante, enquanto a MTLE é definida por acometimento de três ou mais segmentos vertebrais na IRM, com síndrome medular completa caracterizada por comprometimento motor, sensitivo e esfinteriano. (Wingerchuk *et al.*, 1999; Lana-Peixoto, 2008; Wingerchuk *et al.*, 2015).

Essa definição de NMO sofreu profundas mudanças em razão do melhor conhecimento dos aspectos fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais e de imagem, desde a caracterização inicial da doença por Fernand Gault e Eugène Devic, em 1894. Recentemente um Painel Internacional publicou os novos critérios diagnósticos da doença, recomendando o uso do único termo *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders* (NMOSD), - Espectro de Neuromielite Óptica, - para referir a todas as formas da doença (Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk *et al.*, 2006; Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007; Wingerchuk *et al.*, 2015).

O grande marco na evolução no conceito da NMOSD foi a descoberta, por Lennon *et al.* (2004), de um biomarcador sérico patogênico, o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG), com alta especificidade e sensibilidade para a doença. Esta descoberta possibilitou não apenas a identificação mais precisa das várias manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem da NMOSD, mas para o diagnóstico diferencial definitivo com a EM (Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

Em outubro de 1894, o neurologista francês Eugène Devic (1858-1930) no Congresso Francês de Medicina, em Lyon, França, descreveu uma síndrome caracterizada por mielite aguda e neurite óptica simultâneas, a qual denominou Neuromielite Óptica, do francês, *neuro-myélite optique*. Nesse mesmo ano, em

novembro de 1894, Fernand Gault (1873-1936), orientando de Devic, publicou sua tese de doutoramento com o título “*De la neuromyéélite optique aiguë*”. Nessa tese Fernand Gault revisou 17 casos da literatura que se caracterizavam por manifestações agudas de NO e mielite, em publicações da França, Alemanha e Inglaterra entre 1876 e 1894, incluindo os casos de Devic, (Jarius e Wildemann, 2013).

Em julho de 1907, o médico turco Peppo Acchioté (1870-1916) propôs, em uma sessão da Sociedade de Neurologia de Paris, o epônimo Doença de Devic para a neuromielite óptica (NMO), termo que foi utilizado desde então para descrever a doença. (Jarius e Wildemann, 2013).

Embora o termo Neuromielite Óptica tenha sido usado pela primeira vez por Devic, outros relatos de casos com acometimento simultâneo de nervo óptico e da medula espinhal já haviam sido descritos (Jarius e Wildemann, 2014; 2015; 2017). Durante décadas atribuiu-se a Thomas Clifford Albutt (1836-1925) em 1870, e a Wilhelm Heinrich Erb (1840-1921) em 1879, a descrição original desta rara associação de acometimento simultâneo de nervo óptico e da medula espinhal. Entretanto, Antoine Portal (1742-1836), anatomista e patologista francês, descreveu em 1803 e 1804, no IV Volume de sua obra *Cours d'Anatomie Médicale*, um caso de perda visual e inflamação da medula espinhal sem acometimento cerebral, conhecido como o caso do Marquês de Causan, e representando provavelmente o primeiro caso de NMO (Jarius e Wildemann, 2012a).

Em 1829, John Abercrombie (1780-1844) relatou o caso de um paciente com perda aguda de visão e dores na coluna com recuperação espontânea após 6 semanas. O médico genovês Giovanni Batista Pescetto (1806-1884), em 1844, descreveu o caso de um homem com 42 anos com perda de visão bilateral e mielite simultânea com recuperação completa. Em 1850 o médico britânico Christopher Mercer Durrant (1814-1901) relatou um caso de perda de visão bilateral associada a tetraparesia (Jarius e Wildemann, 2012b; 2014; 2017).

Em 1882, Chisholm descreveu a gravidade da NMO em um caso em que a morte ocorreu 12 dias após o início dos sintomas, e Dreschfeld, no mesmo ano, demonstrou em autópsia a presença de inflamação simultaneamente nos nervos ópticos e na medula espinhal, sem envolvimento cerebral (Lana-Peixoto, 2008).

Em 1927, Beck revisou 71 casos e descreveu rarefação dos nervos ópticos e da medula espinhal, com infiltrados polimorfonucleares, com extensa necrose e

desmielinização extensa por vários segmentos medulares. Em 1949, após revisão de 200 casos e de 20 autópsias, Stansbury concluiu que a NMO aconteceria em qualquer idade, sendo mais comum entre 30 e 50 anos e a perda visual grave é uma característica da doença (Stansbury, 1949; Lana-Peixoto, 2008).

Aluizio Marques, em 1943 no Rio de Janeiro, descreveu os dois primeiros casos de NMO na América Latina, ambos com envolvimento bilateral da visão e mielite aguda (Marques, 1943).

O'riordan *et al.* (1996) revisaram 12 prontuários de pacientes com NMO examinados no *National Hospital of Neurology and Neurosurgery, Queen Square and Moorfield's Eye Hospital* entre 1896 e 1994, com o objetivo de diferenciar a NMO da EM em relação às manifestações clínicas, e às características do LCR e da IRM. Estes autores definiram a NMO como uma doença caracterizada por mielite aguda grave e completa associada a neurite óptica unilateral ou bilateral grave, e sem envolvimento cerebral além dos nervos ópticos.

Os conceitos atuais quanto as características clínicas, radiológicas e imunopatológicas iniciaram-se a partir de estudos realizados na *Mayo Clinic*, nos Estados Unidos. Wingerchuk *et al.* (1999), estudaram 71 casos de NMO, observando que a maioria dos pacientes com NMO apresenta curso recorrente, um terço dos pacientes apresenta LCR com pleocitose ≥ 50 células/mm³ e que a mielite aguda apresenta alteração na IRM com extensão de ≥ 3 segmentos em 90% dos casos.

Lucchinetti *et al.* (2002) demonstraram as diferenças anatomopatológicas entre a NMO e a EM. A seguir, os investigadores da *Mayo Clinic* Lennon *et al.* (2004) identificaram no soro dos pacientes com NMO um anticorpo que então denominaram de anticorpo IgG-NMO com elevada especificidade para a NMO, e possibilitando sua diferenciação laboratorial da EM e de outras doenças desmielinizantes. No ano seguinte, esse mesmo grupo demonstrou que o *anticorpo* IgG-NMO se liga aos canais de aquaporina 4 (AQP 4), canais de água que predominam no SNC (Lennon *et al.*, 2005). O anticorpo IgG-NMO passou, a partir desta publicação, a ser conhecido como anticorpo anti-AQP4 ou AQP4-IgG.

A identificação do AQP4-IgG como biomarcador para a NMO, proporcionou a revisão dos critérios de diagnóstico da doença incorporando a presença do desse anticorpo sérico Wingerchuk *et al.* (2006). A NMO foi classificada como “definida” em pacientes portadores de neurite óptica e de mielite aguda, quando associadas a pelo

menos dois entre os três seguintes critérios de apoio: (1) lesão medular à IRM, estendendo contigualmente por mais que três segmentos vertebrais; (2) IRM do encéfalo não preenchendo critérios para EM; e (3) soropositividade para o anticorpo anti-AQP4 (Wingerchuk *et al.*, 2006).

Além de possibilitar a revisão dos critérios diagnósticos da NMO a descoberta do anticorpo específico para a NMO permitiu também a expansão do conhecimento sobre as características clínicas e de imagem da doença, facilitando assim sua distinção fenotípica e o diagnóstico diferencial com a EM (Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

Pittock, Lennon, *et al.* (2006) descreveram nos pacientes com NMO lesões encefálicas, observadas à IRM, predominando em áreas de grande expressão de aquaporina 4 (Pittock, Lennon, *et al.*, 2006; Pittock, Weinshenker, *et al.*, 2006).

Wingerchuk, Lennon, *et al.* (2007) descreveram formas limitadas de NMO, com típicas lesões encefálicas à IRM, e com manifestações clínicas distintas das encontradas por envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal. O termo espectro de neuromielite óptica (*NMOSD*), foi então introduzido para definir as formas limitadas da doença, ou seja, aquelas formas em que a associação de neurite óptica e de MTLE, não esteja presente, mas em que há soropositividade para AQP4-IgG (Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007). Sintomas de tronco encefálico, sintomas diencefálicos e manifestações cerebrais, assim como doenças imunomediadas como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjogren, associados a soropositividade para AQP4-IgG, foram incluídos como formas limitadas de NMO, dentro do espectro da doença (Quadro 1) (Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007).

Quadro 1 – O espectro da neuromielite óptica de acordo com Wingerchuk, Lennon, *et al.* (2007)

Neuromielite óptica definida
Formas limitadas de NMO*
• Mielite aguda monofásica ou recorrente (IRM da medula com alteração de sinal com ≥ 3 segmentos vertebrais contíguos) • Neurite óptica recorrente ou simultânea bilateralmente
Neurite óptica ou mielite transversa longitudinalmente extensa associada a doenças autoimunes sistêmicas*
Esclerose Múltipla óptico-espinhal asiática*
Neurite óptica ou mielite transversa longitudinalmente extensa associada a lesões encefálicas típicas de NMO na IRM (hipotalâmica, corpo caloso, periventricular, ou tronco encefálico)*

Nota: *necessária a presença do anticorpo anti-AQP4 no soro; IRM imagem por ressonância magnética; NMO neuromielite óptica.

O anticorpo AQP4-IgG, pertencente a subclasse de imunoglobulina G (IgG)-1, se liga fortemente aos canais de aquaporina 4 (AQP4), canais transportadores de água abundantemente presente no sistema nervoso central (SNC) (Lennon *et al.*, 2005). Duas isoformas de AQP4, a isoforma M1 e a isoforma M23, foram reconhecidas (Waters *et al.*, 2014). A isoforma M1 é a maior, contendo 323 aminoácidos, enquanto a isoforma M23 apresenta 301 aminoácidos. As isoformas se diferem pela presença de 22 N-terminal aminoácidos citosólicos (Waters *et al.*, 2014).

A AQP4 localiza-se nos podócitos dos astrócitos adjacentes à barreira hemato-encefálica, predominando em domínios perivascular e peripiais de todo o SNC, principalmente no nervo óptico, tronco cerebral, medula espinhal, regiões encefálicas periventriculares e hipotálamo (Roemer *et al.*, 2007; Jarius *et al.*, 2008).

Embora o anticorpo AQP4-IgG tenha alta especificidade para NMOSD, os vários métodos para sua detecção no soro diferem amplamente em sensibilidade. Setenta a 85% dos pacientes são positivos para anti-AQP4 quando o exame é realizado com métodos de maior sensibilidade (Waters e Vincent, 2008; Jarius *et al.*, 2012; Marignier *et al.*, 2013).

O método por imunofluorescência indireta em tecidos, conhecido pela sigla IFI (*indirect immunofluorescence*) foi o primeiro a ser desenvolvido e apresenta sensibilidade de 48,3 %. O método por ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*),

que faz uso de AQP4 parcialmente purificada, confere sensibilidade de 60%, enquanto a imunoprecipitação fluorescente, ou FIPA (*fluorescence immunoprecipitation assay*) tem sensibilidade de 53,3%, e os métodos que utilizam células humanas transfectadas com AQP4, como o CBA (*cell-based assay*) e o FACS (*fluorescence-activated cell sorting*) apresentam sensibilidade de 73,3 % e 76,7%, respectivamente (Waters e Vincent, 2008; Waters *et al.*, 2012; Waters *et al.*, 2014).

A importância de utilizar métodos mais sensíveis foi demonstrado por Jiao *et al.* (2013) ao retestar 159 pacientes inicialmente avaliados pelo método de IFI. O anticorpo AQP4-IgG foi identificado no soro dos pacientes com NMOSD pela IFI em 67% dos casos; pelo método de ELISA em 79%; pelo método de CBA em 84%, e pelo FACS em 88% dos pacientes. Trinta (61%) dos 49 pacientes soronegativos para AQP4-IgG pelo método de IFI foram reclassificados como soropositivos usando métodos mais sensíveis. Houve aumento de 87% na taxa de detecção do anticorpo pelo método FACS; 84% pelo método CBA; e 79% pelo ELISA (Jiao *et al.*, 2013).

Em 2015, o Painel Internacional para o Diagnóstico da Neuromielite Óptica, ao formular os critérios vigentes, recomendou o uso apenas do termo “Espectro de Neuromielite Óptica, ou NMOSD, para denominação de todas as formas da doença (Wingerchuk *et al.*, 2015).

O NMOSD é mais prevalente em mulheres que em homens na proporção de 9:1, com idade entre 20 e 40 anos, média de início aos 39 anos. Acomete também os extremos de idade como crianças e idosos. Há predileção para a ocorrência em não brancos, embora todas as raças possam ser acometidas (O’riordan *et al.*, 1996; Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk e Weinshenker, 2003; Ghezzi *et al.*, 2004).

Oitenta a 90% dos pacientes com NMOSD apresentam sintomas recorrentes, ao invés de curso monofásico como descrito inicialmente por Devic. Em 60% dos pacientes o segundo surto ocorre no primeiro ano da doença, e em 90%, dentro dos primeiros três anos (Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk e Weinshenker, 2003).

A imunopatogênese do NMOSD ainda não está completamente esclarecida. A resposta imune é representada por linfócitos T, linfócitos B, citocinas, respostas complemento mediadas e expressão de antígeno (Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

A AQP4 é um anticorpo da classe IgG1, e sua síntese é dependente de células T-*helper*. Estas células T periféricas apresentam reatividade antigênica

específica para AQP4, estimulando resposta do sistema imune através de células T-*helper* subtipo 17 (Varrin-Doyer *et al.*, 2012).

O anticorpo anti-AQP4 aumenta a produção de células B pró-inflamatórias, a atividade dos plasmoblastos e plasmócitos com produção de anticorpos. O aumento de interleucina-6 e a ativação de células T-*helper* 17 também estão relacionados com a atividade de doença (Bennett *et al.*, 2015).

Na imunopatologia do NMOSD as lesões agudas apresentam edema e necrose, enquanto as lesões crônicas são caracterizadas por gliose e atrofia. Histologicamente, as lesões apresentam extensas áreas de desmielinização e dano axonal, infiltrados inflamatórios, principalmente, de linhagem de macrófagos- micróglia junto com granulações de neutrófilos e eosinófilos (Lucchinetti *et al.*, 2002; Jarius *et al.*, 2008).

A neurite óptica (NO) e a mielite transversa longitudinalmente extensa são as principais manifestações clínicas da NMOSD. A NO geralmente é bilateral, com baixa de visão importante, acuidade visual pior que 20/200, e defeito altitudinal do campo visual. (Wingerchuk *et al.*, 1999).

A MTLE é definida por acometimento de três ou mais segmentos vertebrais na IRM, com síndrome medular completa caracterizada por comprometimento motor, sensitivo e esfinteriano. (Wingerchuk *et al.*, 1999; Lana-Peixoto, 2008; Wingerchuk *et al.*, 2015).

Os sintomas cerebrais e de tronco encefálico podem ser a manifestação inicial da doença, antecedendo ou mesmo na ausência de NO e MTLE, inclusive com manifestações clínicas e localizações típicas (Takahashi *et al.*, 2008; Apiwattanakul *et al.*, 2010). Ao revisar 96 pacientes da *Mayo Clinic*, Wingerchuk *et al.* (2006) observaram manifestações além do nervo óptico e da medula espinhal em 14 pacientes, desses nove apresentaram envolvimento de tronco encefálico (Wingerchuk *et al.*, 2006).

Sintomas neurológicos acometendo o tronco encefálico, diencefalo e hemisférios cerebrais são também observados na doença. (Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007; Lana-Peixoto e Callegaro, 2012). A principal manifestação clínica de tronco encefálico é a síndrome de área postrema, do inglês, *area postrema syndrome* (APS), definida por vômitos incoercíveis, náuseas e soluços com duração mínima de 48h (Apiwattanakul *et al.*, 2010).

Os sintomas vertigem, diplopia, perda auditiva, paralisia facial, hipoestesia e neuralgia do trigêmeo são manifestações menos comuns de alterações do tronco encefálico (Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk, Lennon, *et al.*, 2007; Takahashi *et al.*, 2008; Lana-Peixoto e Callegaro, 2012; Kremer *et al.*, 2014) .

Outros sintomas clínicos como narcolepsia, síndrome de encefalopatia posterior reversível e síndromes hipotalâmicas também tem sido descritos (Poppe *et al.*, 2005; Pittock, Lennon, *et al.*, 2006; Magana *et al.*, 2009).

O conhecimento das anormalidades de IRM no NMOSD também evoluiu desde a descoberta do anticorpo anti-AQP4, especialmente as encontradas na IRM do encéfalo. Há um grande número de possíveis lesões à IRM do encéfalo, como descritas por Kim *et al.* (2015), desde pequenas alterações inespecíficas na substância branca cerebral, até lesões típicas de NMOSD. Estas anormalidades são observadas no início da doença em 43% a 70% dos pacientes (Pittock, Lennon, *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2012; Huh *et al.*, 2014) e durante seu curso em 50% a 89% dos casos (Pittock, Lennon, *et al.*, 2006; Cabrera-Gomez *et al.*, 2007; Bichuetti *et al.*, 2008).

As lesões típicas no nervo óptico, vistas à IRM são imagens hiperintensas nas sequências ponderadas em T2, longitudinalmente extensas, predominantemente com localização posterior acometendo o segmento intracraniano e até o quiasma óptico, frequentemente bilaterais, podendo haver captação de contraste nas sequências ponderadas em T1 (Khanna *et al.*, 2012; Storoni *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015).

Nas mielites, a medula espinhal apresenta anormalidades tipicamente caracterizadas por imagens hiperintensas nas sequências ponderadas em T2, hipointensas e com captação de contraste nas imagens ponderadas em T1, de localização centromedular, de aspecto tumefativo, e envolvendo três ou mais segmentos vertebrais. Estas lesões acometem, preferencialmente, a medula cervical e torácica alta, em relação a medula torácica baixa e lombar (Asgari *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015).

Apesar da MTLE ser característica de NMOSD, Flanagan *et al.* (2015) após revisarem 176 pacientes com NMOSD soropositivos e com sintoma inicial de mielite, observaram que 25 (14%) deles haviam iniciado a doença com mielite curta, definida como lesão < 3 segmentos vertebrais à IRM (Flanagan *et al.*, 2015).

No encéfalo, as lesões típicas, mostradas à IRM, se caracterizam por extenso envolvimento da substância branca dos hemisférios cerebrais, da cápsula interna bilateralmente, das regiões próximas aos ventrículos laterais e regiões diencefálicas, ao redor do III ventrículo, como tálamo e hipotálamo (Pittock, Weinshenker, *et al.*, 2006; Jacob *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2015).

As anormalidades de tronco encefálico à IRM estão preferencialmente localizadas em seu aspecto posterior nas regiões próximas ao IV ventrículo, aqueduto cerebral, e na área dorsal do bulbo, conhecida como área postrema (Misu *et al.*, 2005).

Os critérios diagnósticos da NMO tem sido continuamente aperfeiçoados com o progresso do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença, sobre seu quadro clínico e as anormalidades à IRM. Wingerchuk *et al.* (1999) reviram 71 casos da doença nos arquivos da *Mayo Clinic*, Estados Unidos, propondo, então, critérios diagnósticos baseados nos sintomas clínicos, nas alterações radiológicas e do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Quadro 2).

Quadro 2- Critérios diagnósticos de NMO de acordo com Wingerchuk *et al.* (1999)

O diagnóstico requer todos os critérios absolutos e pelo menos um dos critérios maiores e dois dos critérios menores

Critérios Absolutos

- Neurite óptica
- Mielite aguda
- Ausência de evidência clínica além do nervo óptico e medula espinha

Critérios Maiores

- IRM de encéfalo normal no início da doença
- IRM da medula com alteração de sinal com ≥ 3 segmentos contíguos
- LCR pleocitose > 50 células ou > 5 neutrófilos

Critérios Menores

- Neurite óptica bilateral
- Acuidade visual no pior olho $< 20/200$
- Perda grave de força muscular

Nota: NMO neuromielite óptica; IRM imagem por ressonância magnética; LCR líquido cefalorraquidiano.

De acordo com os critérios de Wingerchuk *et al.* (1999), o diagnóstico de NMO requeria a presença de ambos, NO e MTLE, assim como ausência de qualquer sintoma neurológico não relacionado ao envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal. Adicionalmente havia necessidade da presença de dois dos critérios maiores e de pelo menos um dos critérios menores. Alterações do LCR na

apresentação da doença caracterizadas por pleocitose >50 células/mm³ ou >5 neutrófilos/mm³ constituíam um dos critérios menores (Wingerchuk *et al.*, 1999).

Wingerchuk *et al.* (2006), publicaram a revisão dos critérios diagnósticos da NMO, com a incorporação da presença sérica do anticorpo anti-AQP4 e a exclusão da necessidade de ausência de lesões encefálicas à IRM (Quadro 3).

Quadro 3 - Critérios diagnósticos revisados de NMO de acordo com Wingerchuk *et al.* (2006)

NMO definida

- Neurite Óptica
- Mielite Aguda

Pelo menos dois dos três critérios

- IRM de encéfalo não preenchendo os critérios para esclerose múltipla
- IRM da medula com alteração de sinal com ≥ 3 segmentos contíguos
- Anticorpo anti-aquaporina 4 positivo

Nota: NMO neuromielite óptica; IRM imagem por ressonância magnética.

Em 2015, um Painel Internacional de 18 *experts* de nove países, incluindo o Brasil, foi criado para a formulação de novos critérios diagnósticos, baseados em consenso sobre o conhecimento atual da doença. O Painel Internacional decidiu, por consenso de seus membros (1) recomendar o uso do termo *neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)* - ou *espectro de neuromielite óptica* - para denominar qualquer forma da doença; (2) definir seis síndromes clínicas como “características” para o diagnóstico de NMOSD (neurite óptica; mielite aguda; APS; sintomas de tronco encefálico; narcolepsia ou outros sintomas diencefálicos associados a lesões típicas diencefálicas à IRM; e sintomas cerebrais associados a lesões típicas cerebrais à IRM); (3) classificar a doença em formas soropositiva e soronegativa, de acordo com a presença ou ausência sérica do anticorpo AQP4-IgG; (4) estabelecer critérios diagnósticos distintos para as formas soropositivas e para as formas soronegativas, ou em que a pesquisa sérica para identificação do anticorpo não tenha sido realizada; (5) incorporar a utilização de lesões típicas de NMOSD à IRM para o preenchimento dos critérios de diagnóstico para os casos soronegativos ou com sorologia não conhecida; (6) recomendar a utilização do método baseado em células transfectadas com aquaporina 4 CBA (*cell-based assay*) para a pesquisa sérica do AQP4-IgG, Quadro 4 (Wingerchuk *et al.*, 2015).

Em pacientes soropositivos para o anticorpo AQP4-IgG o diagnóstico de NMOSD é estabelecido pela presença mínima de uma das seis síndromes clínicas características. Em pacientes soronegativos para AQP4-IgG ou em que a sorologia é desconhecida, há necessidade de pelo menos duas das síndromes clínicas características, devendo uma delas obrigatoriamente ser NO, mielite aguda ou APS. Além disto, há necessidade, nestes casos, de preenchimento de requisitos adicionais de IRM. Para as neurites ópticas a IRM cerebral deve ser normal, ou deve haver lesão em T2 no nervo óptico, ou lesão em T1 com realce ao gadolínio e extensão de pelo menos metade do comprimento do nervo óptico, ou envolvimento do quiasma óptico. A mielite aguda deve ser acompanhada de IRM demonstrando lesão intramedular com extensão mínima de três segmentos vertebrais. A APS deve estar associada a lesão no aspecto posterior do bulbo ou na área postrema vista à IRM. A síndrome de tronco encefálico deve estar associada a lesões periependimárias no tronco encefálico à IRM, Quadro 5 (Wingerchuk *et al.*, 2015).

Quadro 4 - Critérios diagnósticos de NMOSD de acordo com Wingerchuk *et al.* (2015)

Anticorpo anti-aquaporina 4 positivo	• Pelo menos 1 síndrome clínica característica • Exclusão de diagnósticos diferenciais
Anticorpo anti-aquaporina 4 negativo ou desconhecido	• Pelo menos 2 síndromes clínicas características com os requisitos: ➢ Pelo menos 1 síndrome clínica deve ser neurite óptica, mielite transversa longitudinalmente extensa ou síndrome de área postrema ➢ Disseminação no espaço ➢ Preenchimento de requisitos adicionais de imagem por IRM(Quadro 2) • Anticorpo antiaquaporina 4 negativo ou não disponível (recomendado o método <i>CBA-cell based assay</i>) • Exclusão de diagnósticos diferenciais

Nota: NMOSD espectro de neuromielite óptica; IRM imagem por ressonância magnética.

Quadro 5 - Requisitos adicionais de ressonância magnética para os critérios diagnósticos de NMOSD de acordo com Wingerchuk *et al.* (2015)

Requisitos adicionais de imagem por ressonância magnética	• Neurite Óptica aguda com ressonância magnética encefálica com achados normais ou apenas alterações inespecíficas na substância branca, OU alterações no nervo óptico hiperintensos em T2, ou captação de gadolínio com envolvimento $\geq \frac{1}{2}$ da extensão do nervo óptico ou envolvendo o quiasma óptico • Mielite aguda com imagem medular na ressonância magnética de coluna com envolvimento ≥ 3 segmentos vertebrais contíguos OU atrofia medular ≥ 3 segmentos vertebrais com história prévia compatível com mielite aguda • Síndrome de área postrema: alteração na parte dorsal do bulbo(área postrema) na ressonância magnética de encéfalo • Síndrome de tronco encefálico: lesão periependimária em tronco encefálico na ressonância magnética de encéfalo
--	--

Nota: NMOSD espectro de neuromielite óptica.

De acordo com os Critérios do Painel Internacional para o diagnóstico de NMOSD, 2015, a pesquisa sérica do anticorpo anti-AQP4 é de enorme importância, definindo diferentes critérios para casos soropositivos e soronegativos ou desconhecidos. No entanto, na prática clínica, principalmente em países em desenvolvimento, o exame para detecção sérica do anticorpo pode não estar disponível ou ter custo muito elevado. Além disto exames falso-negativos podem resultar de tratamento da doença com elevadas doses de corticosteroides, plasmaférese e outras drogas imunossupressoras. Portanto, nos pacientes soronegativos ou com o AQP4-IgG desconhecido, a diferenciação clínica e por IRM com outras doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas que simulam a NMOSD é fundamental (Wingerchuk *et al.*, 2015; Kim, Kim, *et al.*, 2017).

O diagnóstico diferencial do NMOSD inclui principalmente a EM e outras doenças inflamatórias e desmielinizantes como mielite aguda, neurite aguda, e a encefalomielopatia aguda disseminada, do inglês, *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM). A EM é o principal diagnóstico diferencial, especialmente, em suas fases iniciais, quando podem apresentar manifestação clínica e radiológica semelhantes (Kim, Kim, *et al.*, 2017).

A ADEM pode apresentar MTLE e NO bilateral. No entanto, características que a diferenciam da NMOSD incluem seu predomínio na infância; sua ocorrência monofásica em 90% dos casos, e sua associação com infecção prévia em 61% dos casos ou com vacinação em 4% dos casos. (Zhang *et al.*, 2014; Koelman *et al.*, 2016; Kim, Kim, *et al.*, 2017).

Outras doenças que podem simular a NMOSD incluem a sarcoidose, o linfoma, a Doença de Behçet, a sífilis, a tuberculose, a neuropatia óptica hereditária de Leber, e a doença de Susac. Todas estas condições podem acometer o nervo óptico de forma grave e bilateral e/ou a medula espinhal com extensão ≥ 3 segmentos vertebrais, ocasionando alterações semelhantes a NMOSD (Kim, Kim, *et al.*, 2017).

O NMOSD apresenta surtos graves e incapacitantes, de modo que seu tratamento precoce é de extrema importância. A abordagem terapêutica consiste em tratamento da fase aguda e tratamento preventivo. O tratamento da fase aguda é usualmente feito com metilprednisolona, na dose de 1g/dia por via endovenosa, por 5 dias. Em caso de não resposta à metilprednisolona, o uso de plasmaférese com 5 a 7 sessões, ou de imunoglobulina humana venosa, 400mg/kg/dia por 5 dias está indicado (Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

O tratamento de longo prazo, para profilaxia de novos ataques da doença, é recomendado a todos os casos, independentemente do estado serológico quanto ao anticorpo AQP4-IgG. O uso das medicações atualmente utilizadas para a prevenção dos surtos se baseia apenas em estudos observacionais e não controlados. Alguns ensaios clínicos estão sendo realizados, mas seus resultados ainda não são conhecidos (Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

As medicações mais comumente utilizadas são a azatioprina, na dose de 2 a 3 mg/kg/dia; o micofenolato de mofetila, 1000 a 2000mg/dia; e o rituximab, na dose de 2000 mg, por via endovenosa a cada 6 meses. Em geral, todos estes esquemas

terapêuticos se associam a um curso inicial de prednisona oral (Cree *et al.*, 2005; Kimbrough *et al.*, 2012; Mealy *et al.*, 2014; Weinshenker e Wingerchuk, 2017).

2.2. Esclerose Múltipla

A EM é uma doença desmielinizante inflamatória e degenerativa do SNC, de etiologia desconhecida, evolução heterogênea e imprevisível (Lana-Peixoto *et al.*, 2012). Caracteriza-se, em 85% dos casos, por surtos ou ataques intercorrentes de sintomas/sinais neurológicos, com remissão parcial ou completa, mas com acúmulo dos déficits neurológicos. Os surtos são episódios de alterações neurológicas com duração superior a 24 h, não associados a febre, infecção ou esforço físico extenuante (Poser *et al.*, 1983).

Jean Martin Charcot (1825-1893), foi primeiro médico que descreveu a EM, no ano de 1868, tendo sugerido os primeiros critérios para seu diagnóstico, pela presença de tríade de nistagmo, tremor de intenção e fala escandida. Desde então, os critérios diagnósticos evoluíram, baseados na melhor compreensão da doença e no suporte de exames de LCR e de IRM, até os critérios atuais de McDonald, publicados em 2010 (Poser e Brinar, 2004; Polman *et al.*, 2011).

Apesar de toda evolução na acurácia diagnóstica, a ausência de um biomarcador específico para a EM, torna o diagnóstico correto um desafio. Um eventual erro diagnóstico pode acarretar implicações significativas não apenas para os pacientes e seus familiares, mas também para o sistema de saúde (Solomon *et al.*, 2016).

Lublin e Reingold (1996) definiram através de um consenso internacional, quatro diferentes formas fenotípicas da EM: a EM Remitente Recorrente (EMRR); a EM secundariamente progressiva (EMSP); a EM primariamente progressiva (EMPP), e a EM progressiva recorrente (EMPR). Esta classificação clínico-evolutiva da doença se baseou em estudos demográficos e de história natural e teve por objetivo a homogeneização da nomenclatura para facilitar a comunicação na prática médica e na pesquisa clínica.

A EMRR manifesta-se em surtos bem definidos com recuperação completa ou parcial, não havendo progressão entre os surtos. É a forma de início da doença em cerca de 85% dos casos (Weinshenker *et al.*, 1989a; b).

A EMSP caracteriza-se por progressão dos déficits neurológicos, após uma fase inicial caracterizada por surtos e remissões. Nesta fase progressiva os surtos vão se tornando mais raros, e há progressão dos déficits entre eles. Estudos populacionais demonstraram que 80% dos pacientes EMRR, sem tratamento evoluem, para essa forma (Weinshenker *et al.*, 1989a; b).

A EMPP caracteriza-se por progressão dos déficits neurológicos desde o início da doença, podendo ocorrer períodos de estabilização. É a forma de início em 10% dos casos, apresentando pior prognóstico (Lublin e Reingold, 1996).

Lublin *et al.* (2014) revisaram estas formas clínico-evolutivas da EM abolindo a forma EMPP e acrescentando a síndrome clínica isolada, do inglês, *clinically isolated syndrome* (CIS), e a síndrome radiológica isolada, do inglês, *radiologically isolated syndrome* (RIS). Os autores também caracterizaram melhor os conceitos de atividade de doença e de progressão.

Atividade de doença aconteceria na presença de surtos ou novas imagens na IRM, enquanto progressão clínica seria piora da doença determinada anualmente na ausência de evidência de surto clínico (Lublin *et al.*, 2014).

A síndrome clínica isolada - CIS para o termo inglês *clinically isolated syndrome* - é definida como um primeiro episódio desmielinizante do SNC (Miller *et al.*, 2012), enquanto a síndrome radiológica isolada, conhecida como RIS – iniciais do termo inglês *radiologically isolated syndrome* - é um achado incidental de alteração típica de EM, observada à IRM, na ausência de sinais e sintomas clínicos desmielinização (Okuda *et al.*, 2009).

Embora a EM tenha sido considerada por muitos anos, como uma doença de substância branca, exames anatomopatológicos e exames de IRM demonstraram que também são encontradas alterações na substância cinzenta, nas meninges e no espaço subaracnóideo (Peterson *et al.*, 2001; Pirko *et al.*, 2007; Filippi *et al.*, 2010).

A alteração patológica típica da EM são placas de desmielinização no SNC, com diferentes graus de desmielinização, gliose e neurodegeneração (Popescu e Lucchinetti, 2012). As lesões podem estar disseminadas pelo SNC, mas tem predileção pelo nervo óptico, tronco encefálico, cerebelo, regiões periventriculares e justacorticais na substância branca encefálica e também na medula espinhal (Popescu *et al.*, 2013).

As placas ativas na EM, geralmente de localização perivasculares ou parenquimatosas, se caracterizam por infiltrados de macrófagos contendo

fragmentos de mielina. Além de macrófagos e células gliais, também há presença de infiltrados linfocitários, compostos predominantemente por linfócitos T citotóxicos CD8 +, e a presença de alguns linfócitos T *helper* CD4 +, células B e plasmócitos (Frischer *et al.*, 2009).

Por outro lado, as placas crônicas inativas na EM são lesões hipocelulares com gliose, densidade reduzida de oligodendrócitos, perda axonal variável e alguma evidência de remielinização, com poucos infiltrados de macrófagos, micróglia e linfócitos (Popescu e Lucchinetti, 2012).

Lucchinetti *et al.* (2000) definiram 4 padrões imunopatológicos distintos baseados na perda de proteína básica da mielina, na topografia e extensão da placa, destruição dos oligodendrócitos, presença ou ausência de remielinização, depósitos de imunoglobulina, e ativação de complemento, sugerindo que os mecanismos de desmielinização podem diferir entre os pacientes.

O padrão imunopatológico tipo I é encontrado em 15% dos pacientes e se caracteriza por alterações desmielinizantes perivasculares com perda de todos os componentes da mielina, e ausência de depósitos de imunoglobulina. A perda de mielina provavelmente é mediada por fatores tóxicos produzidos por macrófagos ativados. O tipo imunopatológico II é encontrado em 58% das biópsias, apresenta desmielinização aguda, com perda de todos os componentes da mielina, associada a depósito de imunoglobulina e ativação do complemento, com fagocitose por macrófagos de fragmentos de mielina opsonizados. É um padrão induzido por mecanismos mediados por anticorpo-complemento (Lucchinetti *et al.*, 2000).

O padrão imunopatológico tipo III é encontrado em 26% dos pacientes, apresenta desmielinização ativa, com apoptose de oligodendrócitos, perda preferencial de componentes periaxonais da mielina, de glicoproteína associada à mielina (MAG) e do enzima *2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase* (CNPase). Não há evidência de depósito de imunoglobulina e de ativação do complemento. O padrão do tipo IV é encontrado em apenas 1% os pacientes com EM biopsiados, e se caracteriza por morte não apoptótica de oligodendrócitos, provavelmente desencadeada por um distúrbio metabólico primário do oligodendrócito (Lucchinetti *et al.*, 2000).

As alterações genéticas na EM são complexas e não seguem um padrão Mendeliano. Não há um único *Locus* ou região no cromossoma responsável pelas manifestações da doença. Entretanto, parentes de primeiro grau têm uma chance de

desenvolver a EM de 3%, enquanto gêmeos idênticos apresentam risco de 25%, demonstrando a importância da suscetibilidade gênica. Existe uma associação do MHC HLA-DRB1 1501 e a EM, em especial na população de descendência europeia (International Multiple Sclerosis Genetics *et al.*, 2007; Cree *et al.*, 2010)

A EM apresenta um gradiente latitudinal sendo mais prevalente em latitudes mais distantes da linha do Equador. A doença é mais comum no norte dos Estados Unidos da América e na Europa, com prevalência de 100 a 200 /100.000 habitantes e incidência de 5 a 6/100.000 habitantes por ano (Visscher *et al.*, 1977; Koch- Henriksen e Hyllested, 1988; Wynn *et al.*, 1990; Koch-Henriksen *et al.*, 1992; Hernan *et al.*, 1999).

No entanto, apenas o gradiente latitudinal e variações genéticas não são suficientes para justificar essas diferenças. Alguns fatores de risco ambientais como cigarro, hipovitaminose D, prevalência do vírus Epstein Barr, baixa exposição solar, hábitos dietéticos e algumas vacinas possuem relações ainda controversas com a etiologia da EM (Agranoff e Goldberg, 1974; Ascherio, Munger, *et al.*, 2001; Ascherio, Zhang, *et al.*, 2001; Hernan, Zhang, Lipworth, *et al.*, 2001; Hernan, Zhang, Rueda-Decastro, *et al.*, 2001; Riise *et al.*, 2003; Munger *et al.*, 2004; Ascherio e Munger, 2016; Bjornevik *et al.*, 2017).

Nos estudos epidemiológicos realizados no Brasil, em diferentes cidades, há variação de 1,36 a 27,2 /100.000 habitantes na prevalência de EM, justificada em parte pela extensão do país (Callegaro *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2004; Becker *et al.*, 2013; Finkelsztejn *et al.*, 2014; Becker *et al.*, 2016).

Em Belo Horizonte, Lana-Peixoto *et al.* (2012) demonstraram predomínio da doença em brancos (77%), em mulheres em relação aos homens na proporção de 3,3:1, início entre 20 a 39 anos de idade, e taxa de prevalência de 18.1/ 100.000 habitantes.

As manifestações mais comuns da EM são sintomas sensitivos, motores, neurite óptica, sintomas de tronco encefálico, alterações cognitivas e psiquiátricas, entre outros.

Numa coorte com 806 pacientes canadenses portadores de EM os sintomas iniciais mais comuns foram os sensitivos em 438 (54,3%) pacientes, neurite óptica em 174 (21,5%), tronco encefálico em 167 (20,7%), motores em 145 (17,9%), cerebelar em 51(6,3%) e distúrbios esfincterianos em 25 (3,1%) (Scalfari *et al.*, 2010).

Lana-Peixoto e Lana-Peixoto (1992) analisaram 67 pacientes com EM numa coorte brasileira, sendo que os sintomas iniciais mais comuns foram fraqueza em 51%, alterações visuais em 43%, alterações sensitivas em 39%, tronco encefálico/cerebelares em 34%, distúrbios esfíncterianos em 22%, alterações dos nervos cranianos V e VII em 10%, e diplopia em 9% dos casos.

As alterações cognitivas são manifestações comuns e incapacitantes da EM, acometendo 40 a 70% dos pacientes (Deluca *et al.*, 2015). Alteração da velocidade de processamento, da memória imediata, da atenção, da fluência e disfunção executiva podem estar comprometidas, podendo manifestar em todas as formas da EM (Rao *et al.*, 1991; Benedict *et al.*, 2002; Chiaravalloti e Deluca, 2008).

A atrofia cerebral acontece em pacientes com EM mais rapidamente que em pessoas saudáveis, com taxas de perda de volume cerebral de 0,5 a 1,3% nos portadores de EM e de 0,1 a 0,3% nos saudáveis (De Stefano *et al.*, 2016).

A imagem por ressonância magnética é o exame complementar mais importante para o diagnóstico, acompanhamento e prognóstico dos pacientes portadores de EM. Permite avaliar atividade de doença através de novas lesões em T2 ou com captação de contraste, atrofia cerebral bem como alterações medulares e apresenta sensibilidade de 97% em detectar lesões típicas de EM (Miller *et al.*, 2004; Rio *et al.*, 2017).

Em estudos longitudinais de pacientes com EM novas lesões na IRM aparecem de cinco a dez vezes mais frequentemente que surtos clínicos, demonstrando atividade de doença, mesmo em fase de remissão clínica (Miller, 1994).

O uso da IRM permite detectar a neurodegeneração que ocorre na EM, inclusive, nas fases iniciais através da atrofia cerebral, que está relacionada com a fadiga, incapacidade permanente e declínio cognitivo (Perez-Miralles *et al.*, 2013; Radue *et al.*, 2015).

O diagnóstico de EM inclui medidas clínicas e exames complementares, como a IRM. Um conceito fundamental é a necessidade de demonstração de disseminação no espaço (DIS) e disseminação no tempo (DIT), assim como a exclusão de diagnósticos diferenciais (Polman *et al.*, 2011). A disseminação no espaço ocorre quando há evidência clínica de sinais ou sintomas neurológicos de topografias diferentes no SNC e a disseminação no tempo quando os surtos acontecem em intervalos superiores a 30 dias (Poser *et al.*, 1983).

Desde a descrição por Charcot em 1868 até os dias atuais os critérios diagnósticos da EM evoluíram refletindo o progresso no conhecimento da doença e o desenvolvimento de novos exames complementares. Houve acentuada mudança dos critérios diagnósticos, passando de exclusivamente clínicos à uma grande dependência de exames de IRM (Poser e Brinar, 2004).

Schumacher *et al.* (1965) elaboraram os primeiros critérios diagnósticos universalmente aceitos, onde reconheciam a importância da idade de início dos sintomas, entre 10 e 50 anos, o conceito de disseminação no tempo e espaço, a necessidade da presença de anormalidades objetivas ao exame, da ausência de evidências de outras condições que pudessem melhor explicar os sintomas, e a necessidade que todo este julgamento fosse realizado por um neurologista com experiência com a doença. Os autores definiram surtos como anormalidades com duração mínima de 24 horas, e separaram diferentes surtos pelo intervalo mínimo de 30 dias. Além disto, a progressão da doença foi conceituada como uma piora neurológica observada por um período mínimo de seis meses. O diagnóstico de EM clinicamente definida dependeria do preenchimento de todos os requisitos caso contrário seria EM suspeita. Quadro 6 (Schumacher *et al.*, 1965).

Quadro 6 - Critérios diagnósticos para esclerose múltipla, de acordo com Schumacher *et al.* (1965).

- Idade entre 10 e 50 anos
- Doença da substância branca
- Lesões disseminadas no tempo e no espaço (duas ou mais lesões separadas)
- Anormalidades objetivas
- Surtos com duração de pelo menos 24h, com intervalo de um mês
- Progressão gradual por pelo menos seis meses
- Nenhuma explicação melhor para os sintomas (investigação laboratorial mínima)
- Diagnóstico realizado por um neurologista

Poser *et al.* (1983) melhoraram a compreensão da terminologia da EM e adicionaram elementos paraclínicos como LCR e potencial evocado aos critérios diagnósticos. Os termos esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD), esclerose múltipla clinicamente provável (EMCP), esclerose múltipla laboratorialmente definida (EMLD) e esclerose múltipla laboratorialmente provável (EMLP) foram introduzidos. Uma evidência paraclínica poderia ser adicionada a um surto clínico para caracterização de uma provável lesão.

A análise do LCR deveria mostrar pelo menos a presença de duas bandas oligoclonais (BOC) sem correspondência com as bandas do soro, ou a síntese intratecal de imunoglobulina G (IgG) sem correspondência no soro. O potencial evocado avalia distúrbios da condução do impulso nervoso. , sendo avaliado tanto o sistema óptico através do potencial evocado visual (PEV) quanto o somato-sensitivo com o potencial evocado somato-sensitivo (PESS). (Poser *et al.*, 1983)

O diagnóstico de EMCD necessitaria de dois surtos com evidência clínica de duas lesões, ou dois surtos com evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra. O diagnóstico de EMLD necessitaria de dois surtos, evidência clínica ou paraclínica de uma lesão. Alternativamente poderia haver apenas um surto, mas evidência clínica de duas lesões, ou um surto com evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra lesão. O diagnóstico de EMCP poderia ser feito quando houvesse dois surtos e evidência clínica de uma lesão; ou um surto com evidências clínicas de duas lesões; ou ainda, um surto com evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão. O Quadro 7 demonstra estes critérios de diagnóstico (Poser *et al.*, 1983).

Quadro 7- Critérios diagnósticos para esclerose múltipla de Poser *et al.* (1983).

EM clinicamente definida

- Dois surtos e evidência clínica de duas lesões separadas ou
- Dois surtos e evidência clínica de uma lesão e uma evidência paraclínica de outra

EM laboratorialmente definida*

- Dois surtos e evidência clínica ou paraclínica de uma lesão
- Um surto mais evidência clínica de duas lesões separadas
- Um surto mais evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra

EM clinicamente provável

- Dois surtos e evidência clínica de uma lesão
- Um surto mais evidência clínica de duas lesões separadas
- Um surto mais evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra

EM laboratorialmente definida*

- Dois surtos mais bandas oligoclonais ou síntese intratecal de IgG

Nota: *presença de bandas oligoclonais ou síntese intratecal de IgG obrigatória; EM esclerose múltipla

Em 2001, um painel internacional para o diagnóstico de EM publicou novos critérios diagnósticos incluindo a IRM como principal exame complementar, inclusive

como marcador da disseminação no espaço (DIS) e na disseminação no tempo (DIT). O LCR forneceria evidência de lesão neurológica mas não de DIS e DIT. Esse painel publicou novos critérios em 2005 com mudanças principalmente relacionadas à IRM em relação à DIT (McDonald *et al.*, 2001; Polman *et al.*, 2005).

A última revisão dos critérios de McDonald's por Polman *et al.* (2011) melhorou a acurácia para DIS e DIT utilizando a IRM para complementar ou mesmo substituir os critérios clínicos, como está disposto no Quadro 8. A DIS pode ser demonstrada pela IRM através de pelo menos uma imagem ponderada em T2 em dois dos seguintes locais: periventricular; justacortical, infratentorial e medular (Swanton *et al.*, 2007; Rovira *et al.*, 2009).

A DIT pela IRM também foi simplificada nos novos critérios, sem a perda da especificidade (Montalban *et al.*, 2010). Sendo definida pela presença de uma nova imagem ponderada em T2, ou por captação de contraste nas imagens ponderadas em T1 presentes numa nova IRM, a qualquer tempo, ou pela presença simultânea de lesão assintomática com captação de contraste e alterações na IRM sem captação de contraste a qualquer época (Polman *et al.*, 2011).

Quadro 8 - Critérios diagnósticos para esclerose múltipla Polman *et al.* (2011)

Surtos	Requisitos adicionais para o diagnóstico
2 ou mais surtos; evidência clínica objetiva de > 2 lesões ou 1 lesão objetiva com evidência na história de um outro surto prévio	- Sem necessidades de requisitos adicionais desde que não haja nenhuma explicação melhor para o quadro clínico. - Entretanto é desejável a realização de pelo menos uma imagem por ressonância magnética (IRM)
2 ou mais surtos; evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço (DIS) demonstrada por: ≥ 1 lesão em pelo menos 2 locais de 4 locais típicas na IRM nas topografias: Periventricular (PV); Justacortical (JC); Infratentorial; medular. - Aguardar novo surto em topografia distinta.
1 surto; evidência clínica objetiva de 2 topografias distintas	Disseminação no tempo (DIT) demonstrada por: - Presença simultânea na IRM de lesões assintomáticas com realce de gadolínio e sem realce a qualquer época. - Nova lesão T2* ou com realce pelo gadolínio no seguimento - Aguardar um novo surto.
1 surto; evidência clínica de 1 lesão	- DIS e DIT conforme demonstrado acima - Aguardar novo surto em topografia distinta

O diagnóstico diferencial da EM é extenso, incluindo não apenas o NMOSD mas também outras doenças desmielinizantes, infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e vasculares. Em alguns casos, mesma extensa investigação com exames laboratoriais, LCR e IRM é possível estabelecer o diagnóstico definitivo da EM, havendo, então necessidade acompanhamento a longo prazo do paciente (Fragoso *et al.*, 2017)

O prognóstico da EM é sempre uma dúvida e um desafio, para médicos e pacientes, devido ao curso imprevisível da doença em cada paciente. O método mais utilizado para avaliar a evolução clínica e incapacidade dos pacientes é, a escala conhecida como EDSS - do inglês, *extended disability status scale*. Esta escala avalia os sistemas funcionais, motor, cerebelar, sensitivo, visual, esfinteriano, mentação e tronco encefálico e após aplica os valores numa escala graduada de 0 a 10 (Kurtzke, 1983).

Alguns fatores prognósticos têm impacto na história natural da EM. A idade de início mais jovem aumenta o risco de conversão de CIS para EM, e no sexo masculino é maior o risco de incapacidade (Confavreux e Vukusic, 2006a; b; Scalfari *et al.*, 2010).

Os pacientes com manifestação inicial de neurite óptica apresentam menor risco de conversão para esclerose múltipla e de incapacidade comparado aos pacientes com sintomas em outras topografias no SNC (Weinshenker *et al.*, 1989a; Runmarker e Andersen, 1993; Confavreux *et al.*, 2003).

A presença de bandas oligoclonais no LCR aumenta o risco de conversão para EM e de incapacidade (Dobson *et al.*, 2013). O exame complementar mais confiável para prever a conversão para EM é a piora da incapacidade é a IRM, através do número de imagens ponderadas em T2 e da topografia dessas imagens (Tintore *et al.*, 2006; Fisniku *et al.*, 2008; Optic Neuritis Study, 2008; Young *et al.*, 2009).

O tratamento da EM pode ser classificado em tratamento da fase aguda e o tratamento de manutenção ou profilaxia de novos ataques. O tratamento da fase aguda, caracterizada por surtos clínicos, é feito com corticóides endovenosos por período de três a sete dias. Em alguns casos em que não há resposta adequada à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa e o surto tenha sido grave, ocasionando grande incapacidade neurológica, pode-se repetir a corticoterapia ou

imunoglobulina venosa ou plasmaférese (Weinshenker *et al.*, 1999; Noseworthy *et al.*, 2001).

O objetivo da terapia de manutenção ou do uso das drogas modificadoras de doença seria reduzir o número e a gravidade dos surtos, assim como diminuir a incapacidade e a atrofia cerebral. O primeiro medicamento específico para o tratamento da EM aprovado foi o interferon beta 1 b. Entre 1996 e 2001 foram aprovados outros dois interferons beta 1 a e o acetato de glatiramer (Paty e Li, 1993; Johnson *et al.*, 1995; Jacobs *et al.*, 1996; Li e Paty, 1999; Comi *et al.*, 2001; Giovannoni *et al.*, 2017) .

De 2005 aos dias atuais novas terapias modificadoras de doença, mais eficazes que as anteriores foram aprovadas para tratamento da EM, como o natalizumabe, fingolimode, alemtuzumabe, teriflunomida, fumarato de dimetila, ocrelizumabe e a cladribina. Esses medicamentos são indicados para o tratamento da forma EMRR. Mais recentemente foi aprovado o ocrelizumabe para tratamento da forma EMPP (O'connor *et al.*, 2004; Kappos *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2012; Gold *et al.*, 2012; Confavreux *et al.*, 2014; Hauser *et al.*, 2017; Montalban *et al.*, 2017)

2.3. A Correlação entre o Espetro de Neuromielite Óptica e a Esclerose Múltipla

A EM e o NMOSD são doenças inflamatórias, desmielinizantes do SNC, com curso recorrente e sintomatologia semelhante. A manifestação clínica inicial de ambas condições pode ser idêntica (Wingerchuk, Pittock, *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2012; Kim, Kim, *et al.*, 2017).

Por longo tempo a NMO foi considerada uma variante grave de EM. Devic descreveu uma síndrome de curso monofásico caracterizada por envolvimento simultâneo do nervo óptico e da medula espinhal, resultando em perda visual e déficits motores, sensitivos e de controle de esfíncteres. Apesar de outras revisões clínicas terem demonstrado curso recorrente, sintomas menos graves e com surtos separados por meses a anos, o reconhecimento do NMOSD como entidade nosológica independente da EM permaneceu controverso por longo tempo, acarretando incerteza se seria uma doença distinta ou se permaneceria como uma

variante de EM (Stansbury, 1949; Scott, 1952; Mandler *et al.*, 1993; O'riordan *et al.*, 1996; Wingerchuk *et al.*, 1999).

O'riordan *et al.* (1996) estudaram 12 pacientes com NMO examinados no *National Hospital of Neurology and Neurosurgery, Queen Square and Moorfield's Eye Hospital*, entre 1896 e 1994, para classificar e diferenciar a NMO da EM quanto às manifestações clínicas, e as alterações do LCR e da IRM. A NMO foi então definida uma doença que ocasiona mielite aguda grave e completa, associada a neurite óptica unilateral ou bilateral grave, e sem envolvimento cerebral além dos nervos ópticos. Outras diferenças entre a NMO e a EM foram descritas, neste artigo, como a rara ocorrência de bandas oligoclonais na NMO, observada em apenas dois dos 12 pacientes, e as lesões à IRM na substância branca do encéfalo, encontradas em apenas cinco dos 12 pacientes. Estas anormalidades estão presentes em mais de 90% dos pacientes com EM (O'riordan *et al.*, 1996).

Lucchinetti *et al.* (2002) ao descrever a patologia da NMO observaram alterações típicas dessa doença que a diferenciam da EM, como maior envolvimento da porção central da medula espinhal com necrose tissular. Há infiltrado perivascular, com fibrose e hialinização da parede dos vasos, com depósito de imunoglobulinas e complemento, associado a infiltração de polimorfonucleares e eosinófilos, com um padrão linear e em roseta.

O anticorpo anti-AQP4 é altamente específico e sensível para o NMOSD com 70% a 85% dos pacientes soropositivos enquanto na EM este anticorpo não é encontrado (Weinshenker *et al.*, 2006; Waters e Vincent, 2008; Jarius *et al.*, 2012; Marignier *et al.*, 2013).

A epidemiologia da EM e do NMOSD demonstra em ambas condições predomínio no sexo feminino, idade ao início da doença entre 20 e 40 anos, com média de idade de 29 anos para EM e 39 anos para NMO. A NMO predomina em não brancos, enquanto a EM predomina em brancos, sendo mais prevalente em áreas distantes da linha do equador, enquanto o NMOSD não apresenta um gradiente latitudinal (Wingerchuk e Lucchinetti, 2007; Koch-Henriksen e Sorensen, 2010; Kim *et al.*, 2012; Kitley *et al.*, 2012; Kim, Waters, *et al.*, 2017).

Embora as manifestações clínicas das duas doenças sejam semelhantes, NMOSD e EM diferem quanto a gravidade, sendo o déficit neurológico maior e o prognóstico pior no NMOSD (Merle *et al.*, 2007; Kim, Kim, *et al.*, 2017). As lesões perpendiculares aos ventrículos laterais, conhecidas como *dedos de Dawson*, típicas

da EM, são raras no NMOSD (Matthews *et al.*, 2013). A atrofia cerebral é típica da EM, enquanto a atrofia medular é típica do NMOSD (Liu *et al.*, 2015).

As bandas oligoclonais (BOC) estão presentes no LCR em 97% dos casos de EM, e em 30% dos casos de NMO, no início da doença, desaparecendo em amostras seriadas (Wingerchuk *et al.*, 1999; Bergamaschi *et al.*, 2004).

A distinção entre as duas doenças é fundamental uma vez que o tratamento para a EM pode agravar o NMOSD (Palace *et al.*, 2010; Kleiter *et al.*, 2012; Min *et al.*, 2012; Gelfand *et al.*, 2014).

2.4. Os Sintomas de Tronco Encefálico no Espectro de Neuromielite Óptica e na Esclerose Múltipla

Embora NO e MTLE sejam as manifestações clínicas cardinais do NMOSD, sintomas de tronco encefálico podem ocorrer, tanto como a manifestação inicial da doença, quanto durante seu curso. A manifestação de envolvimento do tronco cerebral mais frequentemente encontrada é no NMOSD é a síndrome de área postrema - vômitos, náuseas e soluços intratáveis - enquanto manifestações menos frequentes incluem diplopia, paralisia facial, sintomas trigeminais, vertigem, alterações auditivas, disartria e disfagia. Manifestações de lesão de tratos longos, como paresias, alterações sensitivas e ataxia também são encontrados, mais frequentemente associados a sintomas de envolvimento de outras estruturas do tronco encefálico. (Misu *et al.*, 2005; Apiwattanakul *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011; Kremer *et al.*, 2014); Wingerchuk *et al.*, 2015)

É interessante notar que os sintomas de tronco encefálico foram reconhecidos no NMOSD desde seus primeiros relatos, mas apenas após a descoberta do anticorpo anti-AQP4 esses sintomas receberam maior valorização como manifestação característica da doença, sendo recentemente incorporados aos critérios diagnósticos do Painel Internacional (Jarius e Wildemann, 2012a; Wingerchuk *et al.*, 2015).

No primeiro relato de um paciente com provável NMOSD, encontrado na literatura, escrito pelo médico francês Antonie Portal, em 1804, o denominado *Caso do Marquês de Causan*, foi citado sintomas de tronco encefálico no curso da doença. O paciente inicialmente apresenta hemiparesia e hipoestesia à direita,

necessitando apoio de bengala para a deambulação. Um ano após a estabilização dos déficits, um novo surto se instala com perda completa da visão e tetraparesia associada a alterações auditivas, disfonia e disfagia (Jarius e Wildemann, 2012a).

Em 1829, John Abercombrie, na segunda edição do seu livro *Practical Researches on Diseases of the Brain and Spinal Cord*, relata o caso de um paciente com vômitos intratáveis por seis semanas - o que poderia ser o comprometimento da área postrema – associados a alterações visuais e dores na coluna (Jarius e Wildemann, 2012a).

Baudoin *et al.* (1998), em revisão clínico-patológica de 45 casos da literatura, observaram que apenas 22 casos preenchiem os critérios de NMO vigentes na época. Em quatro (18%) destes 22 casos havia envolvimento do tronco encefálico. A média de idade de início dos sintomas dos 22 pacientes com NMOSD foi 39 anos, e os principais sintomas foram neurite óptica e mielite aguda.

Wingerchuk *et al.* (2006) em revisão de 96 casos de NMOSD da Clínica Mayo, observaram envolvimento além do nervo óptico e da medula espinhal em 14 pacientes, sendo nove com comprometimento de tronco encefálico.

Kobayashi *et al.* (2009) descrevem o caso de uma paciente com NMOSD, que desenvolveu soluços intratáveis no terceiro ataque da doença. A paciente faleceu três anos após o início da doença, tendo sua autópsia demonstrado lesões no bulbo com envolvimento bilateral no trato do núcleo solitário. Estas lesões provavelmente teriam sido responsáveis pela ocorrência dos soluços intratáveis.

Apiwattanakul *et al.* (2010) descreveram 12 pacientes com sintomas iniciais de náuseas, soluços e vômitos incoercíveis, demonstrando a importância do envolvimento da área postrema, localizada na parte dorsal do bulbo e rica em canais de AQP4, no NMOSD.

A alta prevalência da APS nos casos de NMOSD está relacionada à sua localização, à alta concentração de AQP4 e à ausência de barreira hematoencefálica nessa região. A área postrema é o centro reflexo do vômito, localizada na parte dorsal do bulbo, no assoalho do IV ventrículo, com alta expressão de AQP4. Esta região é coberta por uma fina camada de epêndima, e é desprovida de junções endoteliais ocludentes, que caracterizam a barreira hemato-encefálica. A área postrema é um centro de osmorregulação, equilíbrio de fluidos e imunomodulação do tronco encefálico (Gross, 1991; Popescu *et al.*, 2011; Iorio *et al.*, 2013).

Kim *et al.* (2011) descreveram uma série de 15 pacientes portadores de NMOSD com sintomas iniciais encefálicos. Em sete desses pacientes a apresentação inicial foi caracterizada por sintomas de tronco encefálico, sendo APS em seis (86%) pacientes, diplopia em quatro (57%), e paralisia facial em um (14%) paciente.

Asgari *et al.* (2013) analisaram um coorte dinamarquesa de 36 pacientes com NMOSD e alterações de tronco encefálico. A idade média ao início da doença foi de 35,6 anos, e havia predomínio de brancos (97%), de mulheres (razão F:M 2,8:1), e do curso recorrente do NMOSD (97%). Lesões do tronco encefálico à IRM foram observadas em 25 (81%) de 31 pacientes, envolvendo o bulbo em 18 (58%), a ponte em 10 (40%), e o mesencéfalo em sete (28%) pacientes. As alterações de tronco encefálico à IRM foram observadas em todos os pacientes com NMOSD soropositiva para AQP4-IgG, enquanto em apenas 54% dos pacientes soronegativos. Na maioria dos casos havia mais de um sintoma de tronco, e os mais frequentes foram a APS em 22 (70%) casos, falência respiratória em seis (19%), diplopia em seis (19%), e paralisia facial em dois (6%) dos 31 pacientes. (Asgari *et al.*, 2013).

Lana-Peixoto *et al.* (2014) relataram nove casos de pacientes com NMOSD e bocejos recorrentes. Apesar de não ser conhecida uma localização anatômica para bocejos, acredita-se que seja um fenômeno envolvendo os núcleos motores dos nervos cranianos V, VII, IX, X, XI, XII, formação reticular pontinha, núcleos hipotalâmicos e conexões com a medula cervical e lobo frontal (Walusinski, 2009). Os bocejos recorrentes foram os sintomas iniciais em cinco pacientes com NMOSD e em todos os pacientes estavam associados à APS. Em três pacientes havia associação com diplopia, em dois com sintomas de envolvimento dos nervos trigêmeo e facial, e em um com alterações auditivas (Lana-Peixoto *et al.*, 2014)

Wang *et al.* (2011) analisaram um coorte tailandesa com 49 pacientes com diagnóstico confirmado de NMO, sendo que em 18 (37%) pacientes havia manifestações de tronco encefálico. Os sintomas prevalentes foram APS e diplopia. Os sintomas de tronco foram a apresentação inicial da doença em 16 (88,8%) dos pacientes, anormalidades encefálicas típicas de NMO estavam presentes em 14 (77,8%) e anormalidades típicas de EM estavam presentes em quatro (22,2%) dos pacientes.

Kremer *et al.* (2014) analisaram um coorte multicêntrico de NMOSD, constituído por 258 pacientes de nove centros de seis países (França, Alemanha, Reino Unido, Estados Unidos da América, Canadá, Japão). Sintomas de tronco encefálico foram observados em 81 (31,4%) dos pacientes. Em 44 (54,3%) dos 81 pacientes, os sintomas de tronco encefálico foram a manifestação inaugural do NMOSD. A APS foi a manifestação mais comum (55,4%) do envolvimento de tronco encefálico nestes pacientes com NMOSD.

Del Negro *et al.* (2017) observaram no Brasil que 17,6% de sua série de 34 pacientes com NMOSD apresentaram sintomas de tronco encefálico como manifestação inaugural da doença. Entre estas manifestações a APS foi a mais frequente.

Em outra série brasileira com 65 pacientes com NMOSD, 39 (60%) deles negros, e com idade média de 32,4 anos ao início da doença, Alvarenga *et al.* (2017), observaram que a manifestação inicial da doença foi caracterizada por síndrome de tronco encefálico em sete (10,9%) pacientes, comparada com quadro de neurite óptica em 23 (35,9%), e de mielite transversa em 31 (48,4) pacientes.

Por outro lado, Papais-Alvarenga *et al.* (1995) num coorte de 88 pacientes portadores de EM observaram que o sintoma de tronco encefálico foi a manifestação inicial em 28,4% dos casos. As principais manifestações clínicas iniciais observadas pelos autores foram sintomas motores em 52,3%, sensitivos em 51,1% e visuais em 29,4%.

Sibinelli *et al.* (2000) avaliaram a frequência e a característica das alterações oculares em 64 pacientes com EM. Vinte seis pacientes apresentaram alterações visuais no início da doença, sendo neurite óptica a mais frequente, ocorrendo em 18 (28,1%) pacientes seguida por diplopia em seis (12,5%) pacientes.

Os sintomas iniciais da EM numa coorte brasileira de 302 pacientes foram descritos por Moreira *et al.* (2000). A EM se iniciou mais frequentemente por sintomas sensitivos (31,7%), seguidos por neurite óptica (26,8%), sintomas piramidais (17,8%), sintomas medulares (16,5%), sintomas de tronco encefálico (13,5%), e sintomas cerebelares em 5,9% dos casos.

Lana-Peixoto *et al.* (2012) avaliaram 409 casos de EM na cidade de Belo Horizonte com sintomas de tronco encefálico. Estes sintomas de tronco encefálico foram a manifestação inicial da doença em 82 (20%) dos pacientes. Os autores observaram que a EM se inicia mais frequentemente com sintomas motores

(28.1%), seguidos de sintomas sensitivos (27.7%), neurite óptica (20,6%), e tronco encefálico(20%).

Cavenaghi *et al.* (2017) descreveram os sintomas iniciais observados numa coorte de 299 pacientes com EM. Destes pacientes, 214 (71,6%) eram do sexo feminino, a idade média ao primeiro sintoma foi 27 anos (7-63 anos), o tempo médio entre os primeiros sintomas até o diagnóstico de EM foi de 2,84 anos, (intervalo máximo de 26 anos). A idade mínima no diagnóstico foi de sete anos, e a máxima foi de 63 anos. A manifestação unifocal foi a mais frequente em 221 (73,9%) dos casos, os sintomas iniciais mais frequentes foram os de nervos cranianos com 152 (50,83%), sensitivos com 96 (32,1%) e motores com 79 (26,42%) pacientes. Os principais sintomas de nervos cranianos foram assim distribuídos: Neurite óptica ocorreu em 69 (45,4%) pacientes, diplopia em 32 (21%), baixa acuidade visual em 15 (9,85%), paralisia facial cinco (3,3%) e parestesia cinco (3,3%) (Cavenaghi *et al.*, 2017).

Lu *et al.* (2011) compararam as características das alterações de tronco encefálico à IRM em 23 pacientes com NMOSD, com as observadas em 25 pacientes com EM e 17 pacientes com encefalomielite aguda disseminada (ADEM, do inglês *acute disseminated encephalomyelitis*). O tamanho das lesões no tronco encefálico na IRM foram menores em pacientes com EM do que as vistas em pacientes com ADEM. Os pacientes com ADEM apresentavam maior frequência de lesões no mesencéfalo quando comparado aos outros dois grupos, mas não houve diferença estatística entre os pacientes com EM e NMOSD. As lesões na ponte foram mais frequentes nos pacientes com EM, e as lesões bulbares foram mais frequentemente observadas nos portadores de NMOSD. Na maior parte dos pacientes com ADEM as lesões eram ventrais e múltiplas, com bordas mal definidas, enquanto nos pacientes com NMOSD as lesões eram unilaterais, dorsais e com bordas mal definidas, e nos com EM as lesões poderiam ser dorsais ou ventrais, com bordas bem definidas e unilaterais (Lu *et al.*, 2011).

O tronco encefálico é frequentemente acometido, clínica e radiologicamente, tanto na EM quanto no NMOSD. Lee *et al.* (2017) compararam o grau de atrofia do tronco encefálico pela IRM de 17 pacientes com EM, com 13 pacientes com NMOSD e 18 controles sadios. Em comparação aos controles sadios os pacientes com EM apresentam atrofia de todo o tronco encefálico, enquanto no NMOSD há atrofia apenas do bulbo. O mesencéfalo de pacientes com EM é menor que o de pacientes

com NMOSD, porém, pacientes com NMOSD tem o bulbo menor que o de pacientes com EM. (Lee *et al.*, 2017)

Em pacientes com EM o número de lesões à IRM inicial está relacionado ao grau de incapacidade dos pacientes e ao número de surtos. Tintore *et al.* (2010) analisaram uma coorte de 246 pacientes com CIS com o objetivo de saber se a localização e o número de lesões infratentoriais na IRM de encéfalo inicial estão relacionadas com a incapacidade neurológica e com o risco de conversão para esclerose múltipla. Os autores demonstraram a presença, mesmo de uma única lesão no tronco encefálico, aumenta o risco de conversão de EM e é um fator preditivo de incapacidade (Tintore *et al.*, 2010).

2.5. Justificativa e Relevância

A EM e o NMOSD são doenças imunomediadas e desmielinizantes do SNC que compartilham semelhanças em vários aspectos clínicos, mas tem diferenças em sua natureza, fisiopatologia, tratamento e prognóstico.

Ambas as condições podem se iniciar com as mesmas manifestações fenotípicas, dificultando, nesta fase, o diagnóstico diferencial entre elas. Mais tarde, no entanto, em tempo variável de meses a anos, novos ataques permitem a caracterização individual clínica da doença. Muitas vezes, no entanto, o diagnóstico só é possível após a ocorrência de danos neurológicos graves e irreversíveis.

O tratamento profilático de novos ataques difere nas duas condições. Mais preocupante ainda é que drogas imunomoduladoras e alguns anticorpos monoclonais usados no tratamento da EM, podem ser deletérios na evolução do NMOSD, precipitando recorrências graves com novos déficits neurológicos. Portanto, o diagnóstico diferencial entre as duas doenças, já em sua instalação, permitiria a instituição de terapia segura e adequada.

Sintomas de tronco encefálico podem ocorrer como manifestação clínica inaugural e isolada tanto da EM quanto do NMOSD. Este estudo procurou identificar características clínicas e de imagem dos sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante, que possam ter valor preditivo de futura evolução deste quadro inicial para EM ou para NMOSD. O conhecimento destes fatores pode

auxiliar no estabelecimento precoce do diagnóstico diferencial entre as duas doenças e então apontar a direção de seu imediato e apropriado tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

O objetivo principal desse estudo é procurar identificar fatores preditivos do desenvolvimento de EM ou de NMOSD em pacientes que apresentam sintomas de tronco encefálico como manifestação inicial de doença desmielinizante do SNC.

3.2. Objetivos Secundários

- 1- Analisar as diferenças das características demográficas e clínicas entre os pacientes que converteram para o diagnóstico de EM ou de NMOSD a partir de sintomas iniciais de tronco encefálico.
- 2- Analisar as diferenças das características demográficas e clínicas entre os pacientes que atingiram o diagnóstico de NMOSD soropositivo e soronegativo para o anticorpo AQP4-IgG.
- 3- Identificar associações entre as características demográficas e clínicas que sejam significativas para a conversão para EM ou para NMOSD em pacientes com sintomas iniciais de tronco encefálico.

4. PACIENTES E MÉTODO

4.1. Tipo de Estudo

Estudo coorte observacional longitudinal prospectivo.

4.2. Seleção de Pacientes

O estudo avaliou pacientes do Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) localizado no Hospital São Geraldo (HSG), Hospital das Clínicas da UFMG, que apresentaram sintomas de envolvimento do tronco encefálico como o primeiro episódio desmielinizante no SNC (síndrome clínica isolada ou *CIS*). Os pacientes foram examinados no período entre agosto de 2000 a maio de 2017, com seguimento por período variável até sua possível conversão, de CIS de tronco encefálico em EM, ou em NMOSD.

Sintomas de tronco encefálico foram considerados como *CIS* quando expressavam disfunção clínica relacionada a envolvimento de nervos cranianos, de seus fascículos ou de seus núcleos, localizados no interior do parênquima, com duração igual ou maior que 24 horas. A síndrome de área postrema (APS) foi definida como a ocorrência de náuseas, vômitos ou soluços incoercíveis por período igual ou maior que sete dias, em casos sem associação com lesão à IRM na região posterior do bulbo, ou por período igual ou maior que dois dias em associação com alteração de sinal na área postrema à IRM Wingerchuk *et al.* (2015). Sintomas relacionados a lesão de tratos longos no tronco encefálico (alteração de força muscular, de sensibilidade, e ataxia) não foram incluídos para evitar possíveis erros de localização anatômica das estruturas neurais envolvidas.

O diagnóstico de EM foi estabelecido usando os critérios revisados de McDonald's de 2010 (Polman *et al.*, 2011), enquanto o diagnóstico de NMOSD obedeceu os critérios do Painel Internacional de 2015 (Wingerchuk *et al.*, 2015).

Os pacientes que desenvolveram EMRR de acordo com a classificação de Lublin e Reingold (1996), foram incluídos.

Os dados demográficos, de história clínica, do exame neurológico, das escalas de Sistemas Funcionais e do EDSS de Kurtzke, dos exames laboratoriais e de IRM foram anotados inicialmente nos prontuários do CIEM, de acordo com os Formulários do *European Database in Multiple Sclerosis* (EDMUS (Confavreux *et al.*, 1992), ou nos Formulários do *Brazilian Neuromyelitis Database System* (NMO-DBr) (Lana-Peixoto *et al.*, 2011).

4.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes examinados no CIEM após assinarem os *Termos de Consentimento Livre e Esclarecido* (TCLE), Apêndice A e que preenchem os critérios abaixo:

- Os pacientes apresentaram sintomas de tronco encefálico, conforme definidos acima, como manifestação do primeiro episódio desmielinizante do SNC;
- Os sintomas de tronco encefálico tiveram duração igual ou maior que 24 horas e foram confirmados objetivamente por exame neurológico;
- Os pacientes apresentaram posteriormente sinais objetivos de outras anormalidades neurológicas, com intervalo maior que 30 dias em relação ao primeiro episódio desmielinizante nos casos de EMRR;
- Nos casos de NMOSD os pacientes ou desenvolveram sinais objetivos de outras anormalidades neurológicas, com intervalo maior que 30 dias em relação ao primeiro episódio desmielinizante, ou apresentaram sorologia positiva para AQP4-IgG, desde a instalação do primeiro episódio desmielinizante;
- Os pacientes preencheram os requisitos para os critérios de diagnóstico de EM (critérios de Polman *et al.* (2011) ou os critérios de NMOSD (critérios do Painel Internacional, de Wingerchuk *et al.* (2015), em alguma época durante seu acompanhamento no CIEM;
- Os prontuários médicos do CIEM foram preenchidos de forma completa e correta.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam qualquer uma das seguintes condições:

- Os pacientes cujos sintomas do primeiro episódio desmielinizante não foram claramente definidos como secundários a envolvimento do tronco encefálico; ou cuja duração não foi claramente estabelecida como igual ou superior a 24 horas;
- Os pacientes com história ou evidência objetiva de qualquer doença não desmielinizante afetando o tronco encefálico;
- Os pacientes com história familiar de doença neurológica autossômica dominante que pudesse afetar o tronco encefálico;
- Os pacientes com CIS de tronco encefálico que não converteram para EM ou NMOSD até sua última visita ao CIEM;
- Os pacientes que não completaram os exames laboratoriais auxiliares para o diagnóstico diferencial de EM e de NMOSD;
- Os pacientes que não realizaram exames de IRM do SNC;
- Os pacientes cujos prontuários médicos do CIEM não foram preenchidos de forma completa e correta.

4.5. Manifestações Clínicas do Envolvimento do Tronco Encefálico

As manifestações clínicas de envolvimento de tronco encefálico, investigadas no presente estudo, foram as correspondentes às alterações relacionadas a lesões desmielinizantes localizadas no mesencéfalo, ponte e bulbo. Os sintomas deveriam corresponder a um primeiro episódio desmielinizante no SNC, representando a manifestação clínica inaugural da EM ou do NMOSD.

Com objetivo de simplificação e maior acurácia, alguns dos sintomas foram agrupados independentemente das estruturas anatômicas lesadas no interior do tronco encefálico. Assim, os casos de diplopia incluíram pacientes com alterações dos nervos cranianos oculomotor, troclear e abducente, além de estruturas relacionadas à oftalmoplegia internuclear.

Nos casos de sintomas trigeminais foram incluídos os sintomas de hipostesia e parestesia facial e neuralgia do trigêmeo de origem no tronco encefálico, sendo afastadas causas por lesões de outras estruturas. Nas manifestações do nervo facial, foram incluídas paralisia facial de origem nuclear ou com origem confirmada no tronco encefálico e afastadas as de origem supratentorial.

Os sintomas de vômitos, náuseas e soluços foram agrupados como APS quando apresentavam duração superior a 48 horas e estavam associados a alteração na região de área postrema à IRM; ou quando tinham duração igual ou superior a sete dias na ausência de lesões na área postrema à IRM, e quando afastadas as causas sistêmicas e medicamentosas como melhor explicação para estes sintomas.

A vertigem não foi incluída neste trabalho entre os sintomas inaugurais desmielinizantes de tronco encefálico, uma vez que quando ocorre isoladamente, sua natureza é de difícil determinação, podendo estar associada a um grande número de condições inflamatórias não desmielinizantes, assim como a doenças não inflamatórias, tais como vasculares e metabólicas.

Para efeito deste estudo o primeiro episódio desmielinizante foi classificado de acordo com sua distribuição anatômica em *isolado* ou *unifocal*, quando se caracterizava apenas por sintomas de tronco encefálico; e *associado* ou *multifocal*, quando os sintomas de tronco encefálico estavam associados a sintomas ou sinais de envolvimento de outras estruturas neurológicas localizadas fora do tronco encefálico, tais como neurite óptica, mielite e sintomas cerebrais .

A recuperação funcional das estruturas envolvidas relacionadas aos sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante foi classificada como *parcial* ou *completa*, através de história e de exame neurológico realizado por período igual ou maior que seis meses após sua instalação.

Todos os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem foram anotados em protocolos do CIEM-UFMG, específicos para doenças desmielinizantes - protocolo modelo do *European Database in Multiple Sclerosis* (EDMUS) ou do *Brazilian Neuromyelitis Optica Database System* (NMO-DBR) (Confavreux *et al.*, 1992; Lana-Peixoto *et al.*, 2011).

4.6. Dados Coletados

Os seguintes dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de exame de IRM foram coletados dos casos que preencheram os critérios de inclusão no estudo:

- Sexo
- Raça
- Idade do paciente à ocorrência dos sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante;
- Sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante;
- Distribuição anatômica do primeiro episódio desmielinizante (se os sintomas de tronco encefálico ocorreram de forma isolada (unifocal) ou associada (multifocal), conforme definição acima;
- História ou evidência clínica ou laboratorial de outras doenças imunomediadas;
- História familiar de doença autoimune;
- Estado serológico em relação ao anticorpo AQP4-IgG e o método usado para sua identificação, nos pacientes com sintomas de tronco encefálico que converteram para NMOSD;
- Presença de outros autoanticorpos séricos;
- Recuperação parcial ou completa dos sintomas de tronco encefálico;
- Tempo entre a ocorrência dos sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante e sua conversão para EM ou NMOSD, de acordo com os critérios diagnósticos usados;
- Características do exame de IRM de encéfalo.

4.7. Imagem por Ressonância Magnética

A IRM do encéfalo foi avaliada em todos os pacientes. Houve grande variação quanto às características dos aparelhos de IRM, as técnicas de obtenção da imagem, e os protocolos empregados para a realização dos exames. No entanto, foram considerados para análise apenas os exames de IRM realizados em aparelho com campo magnético igual ou maior que 1,0 Tesla.

Os dados relativos ao intervalo entre a instalação dos sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante e a realização dos exames de IRM foram desprezados em razão de sua grande variabilidade e inconsistência em muitos pacientes.

As lesões à IRM foram consideradas sugestivas de NMOSD de acordo com Kim et al, 2015, enquanto foram consideradas típicas de EM de acordo com os critérios de Swanton et al., 2006.

A caracterização das lesões na IRM de encéfalo para avaliar a frequência, tamanho e localização das lesões no tronco encefálico não foi realizada. Os dados de IRM analisados foram os necessários para o preenchimento dos critérios diagnósticos de EM ou de NMOSD.

4.8. Análise Estatística

Dados quantitativos foram descritos pela mediana e amplitude interquartil, enquanto que os categóricos foram apresentados por contagens e percentuais.

As comparações dos grupos foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney (dados quantitativos) e pelo teste exato de Fisher (dados categóricos). Para expressar a força da associação dos fatores demográficos e clínicos com a conversão para EM ou NMOSD utilizamos o odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança.

Na situação de indeterminação matemática do OR pela divisão por zero usamos a razão de verossimilhança aplicando a correção de Agresti (0,5 adicionado a cada célula). Achados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para verificar se houve associação entre duas variáveis categóricas aplicou-se o teste Qui-quadrado de Pearson. Quando as suposições de uso deste teste não foram observadas, aplicou-se o teste exato de Fisher. Para verificar se houve diferença significativa entre duas proporções (porcentagens) aplicou-se o teste de z de comparação de proporções.

Os dados foram analisados com o programa IBM-SPSS versão 22.0.

4.9. Aspectos Éticos

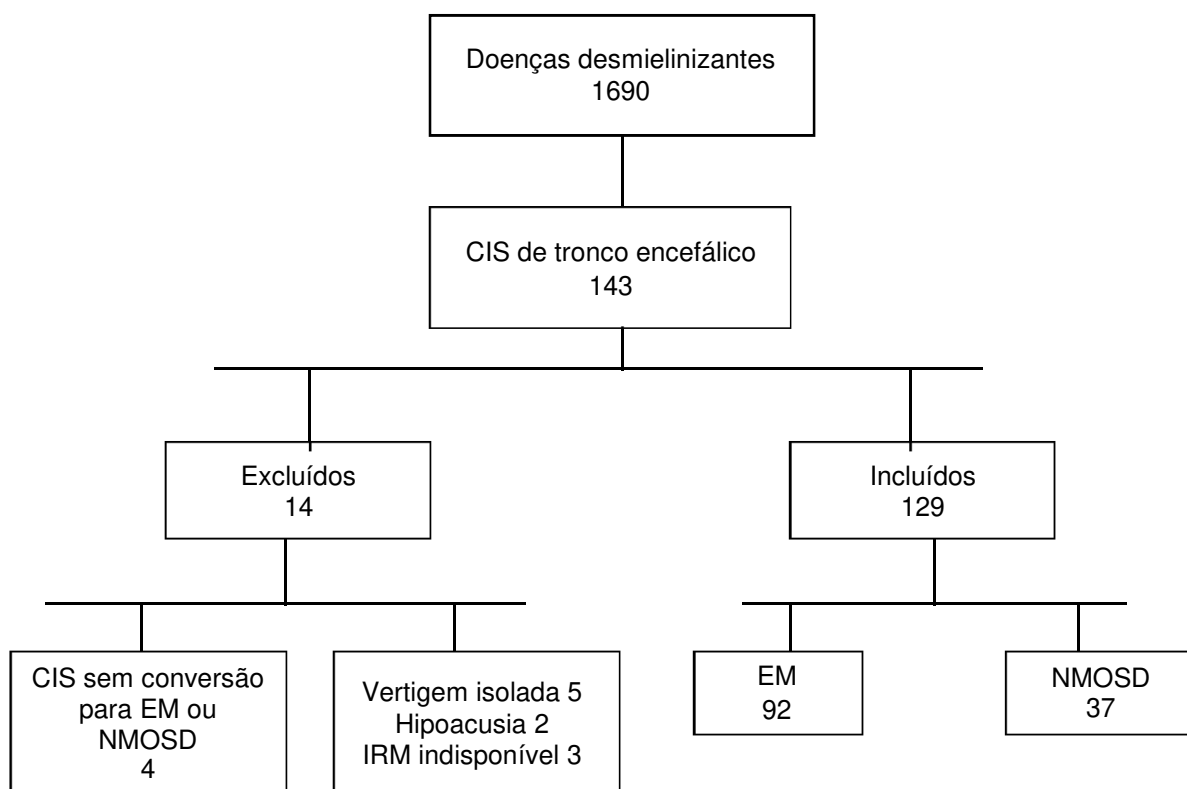
Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), CAAE 22031913.7.000.5149 sob o número de parecer 484.289 em 10/12/2013, Anexo 1. Trata-se de estudo epidemiológico, no qual os pacientes não serão identificados. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) Apêndice A, autorizando o estudo dos seus prontuários. Foram observados todos os dispositivos de Ética em Pesquisa, conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS). As informações desse estudo foram exclusivamente utilizadas para a divulgação em meios científicos.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes que Converteram para EM e para o NMOSD

Dentre 1690 pacientes encaminhados ao CIEM-UFMG com suspeita de doença desmielinizante do SNC, 143 foram inicialmente identificados como portadoras de sintomas iniciais secundários a alterações do tronco encefálico. Foram excluídos do estudo 14 destes pacientes pelos seguintes motivos: cinco pacientes em que a queixa de vertigem como sintoma isolado ou unifocal não teve caracterização clínica bem definida; dois pacientes com hipoacusia (um tinha história de baixa audição congênita, enquanto em outro paciente a hipoacusia não foi comprovada por audiometria); três pacientes em que o exame de IRM do encéfalo não se encontrava disponível para avaliação; e quatro pacientes com CIS que não desenvolveram nem EM nem NMOSD durante o período de seguimento. Dos 129 pacientes com CIS de tronco encefálico que preenchiam os critérios de inclusão no estudo e acompanhados longitudinalmente, 92 pacientes converteram para EM e 37 para NMOSD (Figura 1).

Figura 1- Distribuição dos pacientes com doença desmielinizante do sistema nervoso central e sintoma inicial de tronco encefálico



5.2. Características Demográficas e Clínicas

A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes com EM e com NMOSD que apresentaram sintoma de tronco encefálico como manifestação inaugural de sua doença. À época de aparecimento da CIS a mediana de idade entre os pacientes que converteram para EM foi de 25 anos (21,0 a 36,8) e para NMOSD 28 anos (17,50 a 40,0) não havendo diferença significativa entre elas. A relação F:M foi 2,3 em toda a coorte, 1,7 no grupo EM, 6,4 no grupo NMOSD, p-valor 0.010. Houve diferença significativa na distribuição racial dos pacientes com predomínio de brancos na coorte total e no grupo EM, e de não brancos no grupo NMOSD (p-valor 0,003). A conversão da CIS de tronco encefálico para EM ou para NMOSD ocorreu em tempo mediano de 5 meses, sendo de 8,5 meses para EM e de apenas um mês para NMOSD (p-valor <0,001).

A APS, a diplopia, os sintomas trigeminais e a paralisia facial foram os sintomas de tronco encefálico que se manifestaram como CIS em nossa coorte. Os sintomas inaugurais se apresentaram de modo isolado em 59 (64,1%) dos casos de EM e em 20 (54,1%) pacientes com NMOSD (p-valor 0,321). A APS não ocorreu em pacientes que converteram para EM, mas foi a primeira manifestação da doença em 33 (89,2%) pacientes com NMOSD (p-valor <0,001). A diplopia, por outro lado, foi o sintoma inaugural em 63 (68,5%) pacientes com EM, e em seis (16,2%) com NMOSD (p-valor<0,001). Vinte (21,7%) pacientes com EM, e dois (5,4%) com NMOSD apresentaram sintomas de envolvimento das estruturas trigeminais (p-valor 0,036), enquanto paralisia facial foi encontrada em 17 (18,5%) com EM e em apenas um (2,7%) com NMOSD(p-valor 0,023). A concomitância de outras doenças autoimunes foi observada em dois pacientes (2,2%) com EM, e em oito (21,6%) com NMOSD, (p-valor 0,001). No entanto, em seis (7%) dos casos de EM, e em 12 (34,3%) dos pacientes com NMOSD foram identificados outros autoanticorpos séricos, sem manifestação clínica de outra doença imunomediada (p-valor <0,001). História familiar de autoimunidade estava presente em seis (6,5%) dos pacientes com EM, e em sete (18,9%) dos pacientes com NMOSD (p-valor 0,050).

Após a conversão da CIS, todos os pacientes com EM, tiveram IRM do encéfalo anormal e considerada “típica para EM”, enquanto, no NMOSD, a IRM foi “típica para NMOSD” em 32 (86,5%) pacientes, “típica para EM” em 4 (10,5%), e normal em um (2,7%) paciente (p-valor< 0,001).

Soropositividade para AQP4-IgG foi encontrada em 21 (77,7%) dos 27 pacientes com NMOSD submetidos a exame para identificação do anticorpo.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com sintoma inaugural de tronco encefálico convertidos para esclerose múltipla ou espectro de neuromielite óptica

Características	EM n = 92	NMOSD n = 37	p-valor
Idade ao STE, anos			0,900
mediana	25,0	28,0	
amplitude interquartil	21,0 – 36,8	17,5 – 40,0	
Sexo feminino, n° (%)	58 (63,0)	32 (86,5)	0,010
Tempo para conversão, meses			<0,001
mediana	8,5	1,0	
amplitude interquartil	3,0 – 24,0	1,0 – 1,0	
Raça branca, n° (%)	57 (62,6)	14 (37,8)	0,003
STE isolado, n° (%)	59 (64,1)	20 (54,1)	0,321
Outros sintomas, n° (%)			
APS	0 (0,0)	33 (89,2)	<0,001
Diplopia	63 (68,5)	6 (16,2)	<0,001
Sintomas trigeminais	20 (21,7)	2 (5,4)	0,036
Paralisia facial	17 (18,5)	1 (2,7)	0,023
Doenças autoimunes, n°/n testado (%)	2 (2,2)	8 (21,6)	0,001
Outros autoanticorpos, n°/n testado (%)	6 (7,0)	12 (34,3)	<0,001
História familiar de doença autoimune, n° (%)	6 (6,5)	7 (18,9)	0,050
IRM			<0,001
Normal	0 (0,0)	1 (2,7)	
Típica de EM	92 (100,0)	4 (10,8)	
Típica de NMOSD	0 (0,0)	32 (86,5)	
AQP4-IgG positivo, n°/n testado (%)	–	21/27 (77,7)	–

Nota: APS síndrome de área postrema; STE sintoma de tronco encefálico; EM esclerose múltipla; NMOSD espectro de neuromielite óptica; IRM imagem por ressonância magnética; AQP4-IgG anticorpo anti-aquaporina 4; n° número.

A Tabela 2 mostra as taxas de conversão para EM e NMOSD dos pacientes com sintoma inaugural de tronco encefálico, de acordo com suas características demográficas e clínicas.

Todos os pacientes com APS converteram para NMOSD (OR 21,24 IC 95% 8,56 – 57,70), enquanto entre os com diplopia, 91,3% converteram para EM e 8,7% para NMOSD (OR 0,09 IC 95% 0,03-0,24). Entre os pacientes com paralisia facial 94,4% converteram para EM e 5,6% para NMOSD (OR 0,12 IC 95% 0,02-0,98); entre os com sintomas trigeminais, 90,9% converteram para EM e 9,1% para NMOSD (OR 0,21 IC 95% 0,05-0,93). Entre os pacientes que apresentaram os STE de forma isolada 74,7% converteram para EM e 25,3% para NMOSD (OR 0,66 IC 95% 0,30 – 1,43). Entre os pacientes da raça branca 80,3% converteram para EM (OR 0,36 IC 95% 0,17-0,80), enquanto entre os de raça não branca 59,6% converteram para EM e 40,4% para NMOSD (OR 2,76 IC 1,25-5,88). No sexo feminino, as taxas de conversão foram de 64,4% para EM e de 35,6% para NMOSD (OR 3,75 IC 95% 1,34-10,54); no sexo masculino estas taxas foram de 87,2% para EM e de 12,8% para NMOSD (OR 0,27 IC 95% 0,10-0,75). Entre os pacientes nos extremos de idade, ou seja, com idade ≤ 18 anos ou ≥ 45 anos, 54,1% converteram para EM e 45,9% para NMOSD (OR 3,06 IC 95% 1,36-6,91), enquanto naqueles com idade entre 19 a 44 anos, 78,3% converteram para EM e 21,7% para NMOSD (OR 0,33 IC 95% 0,15 – 0,74). Entre os pacientes com história familiar positiva para doenças autoimunes 46,2% converteram para EM e 53,8% para NMOSD (OR 3,34 IC 95% 1,04 - 10,74). Entre aqueles que apresentavam positividade para outros autoanticorpos séricos as taxas de conversão foram 33,3% para EM e 66,7% para NMOSD (OR 6,96 IC 95% 2,35 - 20,57). Entre os pacientes com doenças autoimunes, 20,0% converteram para EM e 80% para NMOSD (OR 12,14 IC 95% 2,44 - 60,44).

Tabela 2 – Taxas de conversão para esclerose múltipla ou espectro de neuromielite óptica seguidas de odds ratio e intervalos de confiança de 95% em pacientes com sintoma inaugural de tronco encefálico

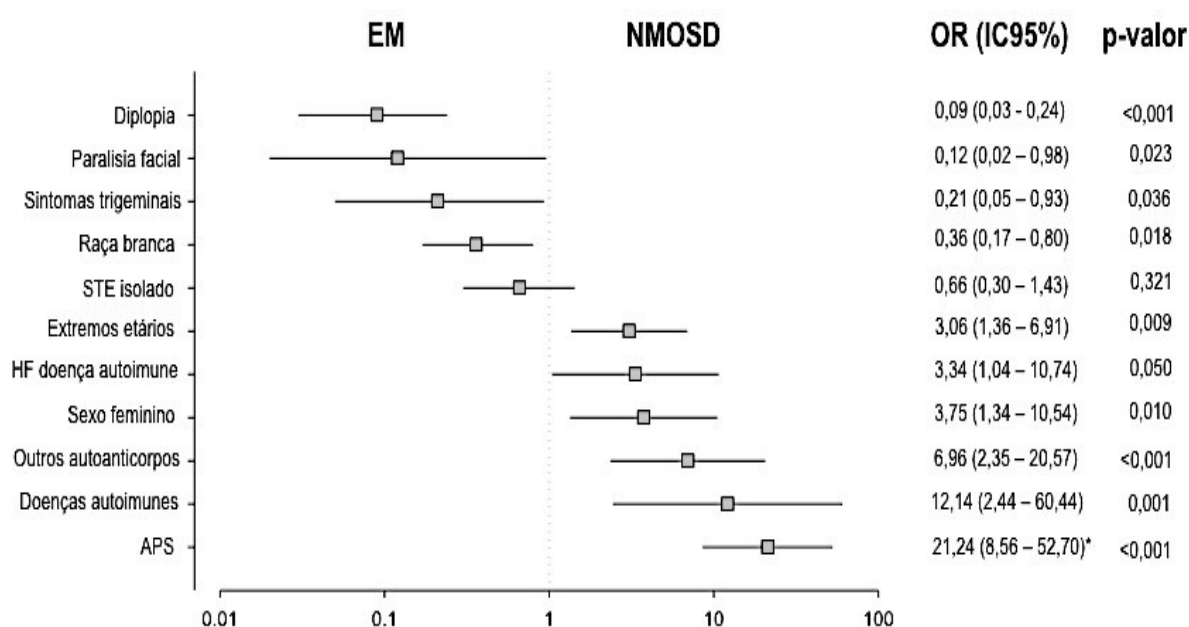
Característica	n	Taxa de conversão (%)		OR	IC95%
		EM	NMOSD		
APS					
sim	33	0,0	100,0	21,24*	8,56 – 57,70
não	96	95,8	4,2	0,05*	0,17 – 0,12
Diplopia					
sim	69	91,3	8,7	0,09	0,03 – 0,24
não	60	48,3	51,7	11,24	4,17 – 33,33
Paralisia facial					
sim	18	94,4	5,6	0,12	0,02 – 0,98
não	111	67,6	32,4	8,13	1,02 – 50,00
Sintomas trigeminais					
sim	22	90,9	9,1	0,21	0,05 – 0,93
não	107	67,3	32,7	4,85	1,08 – 20,00
Raça					
branca	71	80,3	19,7	0,36	0,17 – 0,80
não branca	57	59,6	40,4	2,76	1,25 – 5,88
STE					
isolado	79	74,7	25,3	0,66	0,30 – 1,43
associado	50	66,0	34,0	1,52	0,70 – 3,33
Extremos etários, anos					
≤ 18 ou ≥ 45	37	54,1	45,9	3,06	1,36 – 6,91
19 a 44	92	78,3	21,7	0,33	0,15 – 0,74
História familiar de doença autoimune					
sim	13	46,2	53,8	3,34	1,04 – 10,74
não	116	74,1	25,9	0,30	0,10 – 0,96
Sexo					
feminino	90	64,4	35,6	3,75	1,34 – 10,54
masculino	39	87,2	12,8	0,27	0,10 – 0,75
Outros autoanticorpos					
sim	18	33,3	66,7	6,96	2,35 – 20,57
não	103	77,7	22,3	0,14	0,05 – 0,43
Doenças autoimunes					
sim	10	20,0	80,0	12,14	2,44 – 60,44
não	117	75,2	24,8	0,08	0,02 – 0,41

Nota: EM esclerose múltipla; NMOSD espectro de neuromielite óptica; STE sintoma de tronco encefálico; OR odds ratio; IC intervalo de confiança; APS síndrome de área postrema; *estimativas de odds ratio obtidas através da razão de verossimilhança com correção de Agresti (adicionando 0,5 a cada célula).

5.3. Fatores Preditivos para Conversão para EM e NMOSD

As características clínicas e demográficas dos pacientes com CIS de tronco encefálico que evoluíram para o diagnóstico de EM ou de NMOSD foram analisadas à procura de fatores preditivos de conversão. A Figura 2 dispõe os valores de odds ratio encontrados nesta análise.

Figura 2- Fatores preditivos para a conversão de síndrome clínica isolada de tronco encefálico em esclerose múltipla ou espectro de neuromielite óptica.



Nota: Os valores de odds ratio estão representados em escala log com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e com significância estatística (p) obtida pelo teste exato de Fisher. *Valores estimados pela razão de verossimilhança com correção de Agresti. EM esclerose múltipla; NMOSD espectro de neuromielite óptica; HF história familiar; STE sintoma de tronco encefálico; APS síndrome de area postrema; OR odds ratio; IC intervalo de confiança.

Entre as características clínicas dos pacientes com STE, ocorrendo como CIS, a diplopia (OR 0,09 IC 95% 0,03 – 0,24 p-valor <0,001), a paralisia facial (0,12 IC 95% 0,02-0,98 p-valor 0,023), e os sintomas trigeminais (OR 0,21 IC 95% 0,05-0,93 p-valor 0,036) foram fatores preditivos para conversão para EM enquanto a APS (OR 21,24 IC 95% 8,56-52,70 p-valor <0,001) foi fator preditivo para conversão em NMO.

Por outro lado, entre as características demográficas dos pacientes com CIS de tronco encefálico, a raça branca foi fator preditivo para conversão em EM (OR

0,36 IC 95% 0,17-0,80 p-valor 0,018) enquanto o sexo feminino (OR 3,75 IC 95% 1,34-10,54 p-valor 0,010), os extremos etários (≤ 18 ou ≥ 45 anos) (OR 3,06 IC 95% 1,36-6,91 p-valor 0,009), a presença de outros autoanticorpos séricos (OR 6,96 IC 95% 2,35-20,57 p-valor $< 0,001$), a história familiar de doenças autoimunes (OR 3,34 IC 95% 1,04-10,74 p-valor 0,050) e a coexistência de outras doenças autoimunes (OR 12,14 IC 95% 2,44-60,44 p-valor 0,001) foram fatores preditivos para conversão em NMOSD.

O modo de apresentação do STE, se isolado ou se associado a envolvimento de outro local no sistema nervoso (se unifocal ou multifocal) não se revelou como fator preditivo de conversão.

5.4. Fatores Preditivos para Conversão dos Sintomas de Tronco Encefálico em NMOSD em Relação à Presença de AQP4-IgG

A pesquisa do anticorpo AQP4-IgG foi realizada pelo método baseado em células transfectadas (*cell-based assay*) no soro de 27 dos 37 pacientes que converteram a CIS de tronco encefálico para NMOSD. Em 21 (77,7%) destes pacientes a sorologia foi positiva. As características demográficas e clínicas dos pacientes soropositivos e soronegativos são mostradas na Tabela 3.

Pacientes que converteram para NMOSD soropositivos e soronegativos para AQP4-IgG tiveram CIS de tronco encefálico com características semelhantes, tanto demográficas quanto clínicas (p-valor $> 0,05$).

No grupo dos 21 pacientes soropositivos para AQP4-IgG havia predomínio do sexo feminino (85,7%), e da raça não branca (71,4%). A APS ocorreu como sintoma inaugural em 19 (90,5%) pacientes; a diplopia em três (14,3%); e sintomas trigeminais em um (4,8%). O exame de IRM do encéfalo foi típico de NMOSD em 19 pacientes (90,5%), e típica de EM em dois (9,5%) pacientes.

Seis pacientes que evoluíram para o diagnóstico de NMOSD foram soronegativos para o anticorpo anti-AQP4. Nesses pacientes a mediana de idade foi 24,5 anos, todos eram do sexo feminino, com predomínio da raça branca. Todos estes seis pacientes com NMOSD soronegativos apresentaram APS como manifestação inicial de sua doença; cinco deles como sintoma isolado. Em quatro pacientes o exame de IRM do encéfalo demonstrou lesões típicas de NMOSD, em um havia lesões típicas de EM, enquanto em um, a IRM foi normal.

Doença autoimune associada foi encontrada em quatro (19%) pacientes soropositivos, mas em nenhum dos seis soronegativos. No entanto, em dois (33,3%) dos pacientes soronegativos e em cinco (25%) dos soropositivos, outros autoanticorpos séricos, sem manifestação clínica de doença foram identificados. História familiar de autoimunidade estava presente em 85,7% dos casos de NMOSD soropositivos e em 66,7% dos soronegativos

Tabela 3– Características demográficas e clínicas dos pacientes com NMOSD soropositivos e soronegativos para AQP4-IgG

Características	NMOSD soropositivos (n=21)	NMOSD soronegativos (n=6)	p-valor
Idade ao STE, mediana (anos)	27 ($\pm 14,16$)	24,5 ($\pm 12,68$)	0,770
Sexo feminino (%)	18 (85,7)	6 (100)	1,000
Tempo para conversão, mediana (meses)	1 (1-1)	1 (1-12)	-
Raça	-	-	0,209
Não Branca	13 (61,9)	3 (50,0)	
Branca	8 (38,1)	3 (50,0)	
APS	19 (90,5)	6 (100)	1,000
Diplopia	3 (14,3)	-	1,000
Sintomas trigeminais	1 (4,8)	-	1,000
STE			0,363
isolado (%)	12 (57,1)	5 (83,3)	
associado (%)	9 (42,9)	1 (16,7)	
Doenças Autoimunes	4 (19)	-	0,545
Outros autoanticorpos (%)	5 (25,0)	2 (33,3)	1,00
História familiar de doença autoimune	18 (85,7)	4 (66,7)	0,303
IRM do encéfalo			0,204
Normal	-	1 (16,7)	
Típica EM	2 (9,5)	1 (16,7)	
Típica de NMOSD	19 (90,5)	4 (66,6)	

Nota: APS síndrome de área postrema; STE sintomas de tronco encefálico; NMOSD espectro de neuromielite óptica; IRM imagem por ressonância magnética; AQP4 –IgG anticorpo anti-aquaporina 4.

5.5. Análise da Associação entre as Características Demográficas e Clínicas dos Pacientes com Sintomas Inaugurais de Tronco Encefálico como Fator de Risco para Conversão para Esclerose Múltipla ou para o Espectro da Neuromielite Óptica

Análise de características demográficas e clínicas ocorrendo em associação com os sintomas inaugurais de tronco encefálico em pacientes que converteram para EM e para NMOSD foi também realizada (Tabela 4).

No grupo de pacientes (n 92) que desenvolveram EM as características que apresentaram associação entre si, com nível de significância $<0,05$ foram idade ao aparecimento dos sintomas de tronco encefálico e a distribuição anatômica destes sintomas (se sintoma isolado ou unifocal, ou se associado ou multifocal).

Tabela 4- Associação das características demográficas e clínicas dos pacientes com sintomas inaugurais de tronco encefálico na EM e no NMOSD de acordo com o p-valor.

	EM (n=92)				NMOSD (n=37)			
	APS*	Diplopia	Sintomas Trigeminais	Paralisia Facial	APS	Diplopia	Sintomas Trigeminais	Paralisia Facial
Sexo	-	0,425 ¹	0,076 ¹	0,690 ¹	1,000 ²	0,567 ²	1,000 ²	1,000 ²
Raça	-	0,401 ¹	0,382 ¹	0,708 ²	1,000 ²	0,550 ²	1,000 ²	1,000 ²
Idade ao aparecimento	-	0,442 ³	0,009³	0,039³	0,415 ³	0,650 ³	0,568 ³	-
Focal	-	0,001¹	0,028¹	0,956 ¹	0,036²	0,005²	0,204 ²	0,459 ²
Grau de Recuperação	-	0,748 ²	1,000 ²	1,000 ²	0,057 ²	0,039²	0,071 ²	0,298 ²
IRM	-	-	-	-	0,456 ²	0,610 ²	1,000 ²	1,000 ²
Tempo até diagnóstico	-	0,960 ³	0,485 ³	0,694 ³	-	0,917 ³	0,572 ³	-

Nota: EM esclerose múltipla; NMOSD espectro de neuromielite óptica; APS síndrome de área postrema; IRM imagem por ressonância magnética; ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste de Exato Fisher; ³Teste Mann Whitney; *n insuficiente entre os grupos para se verificar associação.

No grupo EM a característica idade ao aparecimento se associou significativamente com os sintomas trigeminais (p-valor 0,009) e com a paralisia facial (p-valor 0,039). Nos pacientes com sintomas trigeminais a mediana da idade ao aparecimento destes sintomas foi 33 anos, enquanto nos pacientes que apresentaram outros sintomas inaugurais, a mediana foi 24 anos. Nos pacientes com paralisia facial a mediana da idade ao aparecimento deste sintoma inaugural foi 22 anos e nos pacientes com outros sintomas inaugurais, a mediana foi 27 anos.

A característica de distribuição isolada (unifocal) ou associada (multifocal) do sintoma inaugural de tronco encefálico mostrou associação significativa com sintomas trigeminais (p-valor 0,028) e com a ocorrência de diplopia (p-valor 0,001) respectivamente.

Por outro lado, nos pacientes que desenvolveram NMOSD, as características epidemiológicas e clínicas que apresentaram associação significativa com os sintomas inaugurais de tronco encefálico foram a distribuição isolada (unifocal) ou associada (multifocal) do sintoma inaugural, e o grau de recuperação. Enquanto a distribuição unifocal ou sintoma isolado foi encontrada em associação com a APS (p-valor 0,036), a distribuição multifocal ou sintoma associado foi encontrada em associação com a diplopia (p-valor 0,005). A característica grau de recuperação (se a recuperação foi completa ou parcial) se associou à diplopia como sintoma inaugural (p-valor 0,039).

6. DISCUSSÃO

Este estudo, pela primeira vez na literatura médica, responde a questão se os sintomas de envolvimento de tronco encefálico, ocorrendo como manifestação clínica de um primeiro episódio desmielinizante, podem ter valor preditivo para sua conversão em EM ou em NMOSD.

Embora o envolvimento de estruturas do tronco encefálico sejam bem conhecidos tanto na EM quanto no NMOSD (Wang *et al.*, 2011; Lana-Peixoto *et al.*, 2012), não são de nosso conhecimento estudos anteriores que abordam seu caráter preditivo para o futuro diagnóstico da EM ou do NMOSD. Os achados do presente estudo permitem a ponderação relativa do risco para o desenvolvimento de uma ou de outra condição a partir da CIS com sintomas de tronco encefálico e, consequentemente, abrem a possibilidade de intervenção terapêutica precoce.

Analisamos uma grande coorte de pacientes com sintomas de tronco encefálico como expressão do primeiro episódio desmielinizante de uma condição, que se revelou, posteriormente, como EM ou NMOSD. As características demográficas (idade ao início dos sintomas; sexo; raça), clínicas (sintoma específico do tronco encefálico; se o sintoma inicial foi isolado por envolvimento unifocal, ou se foi associado a outros sintomas, por lesão multifocal do SNC), laboratoriais (estado sorológico para AQP4-IgG nos casos de NMOSD; presença de outros autoanticorpos séricos), e de IRM (IRM do encéfalo normal, típica de IRM ou típica de NMOSD) foram analisadas em busca de fatores preditivos de sua conversão para uma das duas doenças. Portanto, nosso estudo difere, tanto em seus objetivos, quanto em sua metodologia, dos outros publicados sobre as anormalidades de tronco encefálico na EM ou no NMOSD. Por outro lado, nossa coorte é semelhante as outras séries nacionais e internacionais, tanto em suas características demográficas e clínicas, quanto na frequência da CIS de tronco encefálico como manifestação inicial da EM ou do NMOSD, demonstrando, portanto, a sua consistência e robustez.

No Brasil, Lana-Peixoto *et al.* (2012), avaliaram, na cidade de Belo Horizonte, 409 casos de EM. Os sintomas de tronco encefálico haviam ocorrido como a manifestação inicial da doença em 82 (20%) pacientes. As outras manifestações clínicas iniciais da EM, mais frequentes que os sintomas de tronco encefálico, foram

os sintomas motores (28,1%), os sintomas sensitivos (27,7%), e a neurite óptica (20,6%).

Na França, Confavreux *et al.* (2003) observaram que 22% dos 1844 pacientes com EM apresentaram sintomas de tronco encefálico como manifestação inaugural da doença. Taxas semelhantes foram relatadas em coortes multinacionais de pacientes com EM por Scalfari *et al.* (2010) 20,7% entre 806 pacientes, e por Kuhle *et al.* (2015) 19,8% entre 103 pacientes.

Da mesma maneira, a taxa de sintomas de tronco encefálico como manifestação inaugural do NMOSD, observada em nossa coorte 16,2% entre os 228 pacientes se assemelha à relatada por Kremer *et al.* (2014) em amplo estudo cooperativo entre oito países. Os autores observaram taxa de 17% entre 258 pacientes com NMOSD. Nesta série, os sintomas mais frequentemente observados foram a APS (55,4%), diplopia (20%), prurido (12,4%), e sintomas relacionados a envolvimento dos nervos trigêmeo, facial e auditivo (2,5% cada).

Em outros estudos, taxas variadas foram encontradas 31% entre 49 pacientes no trabalho de Wang *et al.* (2011), em Taiwan; e 8% entre 74 pacientes, no estudo de Sepulveda *et al.* (2017) na Catalunha. Na Coreia, Kim *et al.* (2011) observaram que 15 (18%) entre 83 pacientes com NMOSD soropositivos apresentavam sintomas cerebrais no início da doença; sete (8,4%) deles com manifestações de tronco encefálico isoladas, e oito com sintomas de encefalopatia associados ou não a outras manifestações.

Nosso estudo encontrou predominância de sexo feminino nos pacientes com sintomas de tronco encefálico como primeiro episódio desmielinizante, tanto de EM quanto de NMOSD. No grupo de pacientes que converteram para EM esta relação de frequência F:M foi de 1,7:1. Lana-Peixoto *et al.* (2012) encontraram em coorte em Belo Horizonte uma relação F:M 3,3:1. Em populações europeias e norte- americanas esta relação F:M é de 2:1, independentemente do sintoma de apresentação inicial de doença (Kurtzke *et al.*, 1979; Pugliatti *et al.*, 2006).

Nossa investigação demonstrou que no grupo de pacientes com CIS que converteu para NMOSD, houve ainda mais acentuada predominância de mulheres que a observada no grupo que converteu para EM, atingindo proporção F:M de 6,5:1.

No estudo multicêntrico internacional que analisa sintomas de tronco encefálico em portadores de NMOSD, Kremer *et al.* (2014) relatam uma relação F:M

de 4,9:1, enquanto na coorte tailandesa, descrita por Wang *et al.* (2011) essa proporção foi de 8:1. As taxas de predominância do sexo feminino nas manifestações de tronco encefálico no NMOSD, sejam elas inaugurais da doença ou durante seu curso, são semelhantes às observadas em diferentes séries em que outros sintomas neurológicos, como neurite óptica e mielite, são analisados (Wingerchuk *et al.*, 1999; Jarius *et al.*, 2012).

A proporção F:M na EM varia de 2:1 a 3:1, enquanto no NMOSD essa razão pode variar de 3:1 a 9:1 (Koch-Henriksen e Sorensen, 2010; Kim, Kim, *et al.*, 2017).

A distribuição racial dos pacientes também diferiu nos dois grupos de pacientes. A raça branca predominou no grupo que converteu para EM (62,6%), enquanto no grupo que converteu para NMOSD houve predomínio de não brancos (62,1%). Estes achados estão em consonância com os da literatura, e independem das manifestações sintomáticas predominantes e de sua distribuição temporal, seja no início ou durante o curso da doença (Wingerchuk *et al.*, 2007; Koch-Henriksen e Sorensen, 2010).

A idade dos pacientes no momento da ocorrência da CIS de tronco encefálico também difere nos dois grupos de pacientes, embora em ambos a faixa etária acometida se estenda desde a infância até a senilidade. No grupo de pacientes que converteu para EM a mediana de idade e a faixa etária foram inferiores às observadas em pacientes que converteram para NMOSD. O presente estudo demonstrou que, tanto na EM quanto no NMOSD, a faixa etária mais frequentemente acometida se encontra entre 20 a 40 anos, e que a mediana de idade dos pacientes ao início dos sintomas foi 25 anos no grupo de EM, e 28 anos no grupo NMOSD. Nossas observações são semelhantes às da literatura, embora nossa coorte seja composta exclusivamente de casos com sintomas de tronco encefálico como manifestação inaugural da doença, enquanto os resultados da literatura se baseiam em séries com qualquer sintoma inaugural (Wingerchuk *et al.*, 1999; Wingerchuk e Lucchinetti, 2007; Kitley *et al.*, 2012; Kim, Waters, *et al.*, 2017).

Como doenças imunomediadas a EM e o NMOSD podem se apresentar em associação com outras doenças autoimunes, e com a presença sérica de autoanticorpos, sem expressão clínica. No presente estudo, encontramos a coexistência de outras doenças autoimunes e de autoanticorpos séricos sem expressão clínica em apenas dois (2,2%) e seis (7%) dos pacientes que converteram para EM. Estas taxas estão de acordo com a revisão sistemática de

Marrie *et al.* (2015) na qual a coexistência de doenças autoimunes variou de 3 a 26,1% após o diagnóstico e de 0,7 a 1,5% antes ou na época do diagnóstico da EM. Por outro lado, nos pacientes que converteram para NMOSD a coexistência de outras doenças autoimunes foi observada em mais de um quinto dos pacientes. O hipotireoidismo foi a doença autoimune mais frequente, mas lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide também estavam presentes. Outros 11% dos pacientes com NMOSD apresentavam autoanticorpos séricos sem expressão clínica de doença. Embora o FAN tenha sido o mais prevalente entre estes autoanticorpos, fator reumatóide, anti-tireoglobulina, anti- TPO e anti-SSA também foram encontrados.

Numa coorte de pacientes da Catalunha, Sepulveda *et al.* (2017) observaram a coexistência de doenças autoimunes em 20 (27%) pacientes, enquanto Jarius *et al.* (2012) numa coorte de pacientes da Alemanha observaram a presença de doenças autoimunes em 33 (28,1%) pacientes e a presença de autoanticorpos em 46 (36%) dos pacientes. Apesar destas séries incluírem todas as apresentações iniciais de doença, as taxas de coexistência de outros autoanticorpos foram semelhantes às observadas em nosso estudo. No entanto, a coexistência de doenças autoimunes foi menos frequente na nossa casuística que nestas séries anteriormente relatadas.

O presente estudo também analisou os achados ao exame de IRM do encéfalo nos pacientes com CIS de tronco encefálico que converteram para EM ou para NMOSD. As anormalidades observadas à IRM do encéfalo foram classificadas como típicas para EM, de acordo com os critérios de Swanton *et al.* (2006), ou típicas para NMOSD, segundo os critérios de Kim *et al.* (2015).

No grupo de pacientes que converteram a CIS de tronco encefálico para EM a IRM do encéfalo foi típica para EM em todos os pacientes, enquanto no grupo de pacientes que converteram para NMOSD a IRM do encéfalo foi típica para NMOSD em quase 90% dos casos. No entanto, 11% dos pacientes que converteram para NMOSD apresentavam lesões cerebrais típicas para EM. Achados semelhantes tem sido relatados por vários autores que descreveram lesões “típicas de EM” ocorrendo em 9% a 12,5% dos pacientes com NMOSD (Pittock, Lennon, *et al.*, 2006; Wingerchuk *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2015).

Lu *et al.* (2011) comparam as características das alterações de tronco encefálico à IRM de encéfalo entre pacientes com EM e com NMOSD, em relação à

frequência, localização e tamanho das lesões. Os pacientes com EM apresentavam lesões menores, mais frequentes na ponte, com localização dorsal ou ventral, predominantemente unilaterais, e com bordas bem definidas. Diferentemente, as lesões nos pacientes com NMOSD se localizavam predominantemente no bulbo, e eram mais frequentemente unilaterais, dorsais e se apresentavam com bordas mal definidas. Por outro lado, as lesões mesencefálicas não apresentavam características distintas nas duas doenças. Nosso estudo não analisou a localização específica no tronco encefálico das lesões à IRM entre os pacientes que converteram para EM e para NMOSD.

Este estudo demonstrou que as manifestações clínicas de envolvimento da área postrema predominaram entre as CIS de tronco encefálico que se transformaram em NMOSD (89,2%), mas não ocorreram em pacientes que converteram para EM. Encontramos elevada predominância no sexo feminino (85%), maior frequência da raça não branca (64%) e de sua apresentação como sintoma isolado (60%), assim como soropositividade para AQP4-IgG em 76% dos casos em que o anticorpo foi pesquisado. Estas características são consistentes com as relatadas nas séries dos vários autores. No Japão, Misu *et al.* (2005) relataram a ocorrência da APS durante o curso do NMOSD em 17% dos pacientes, mas, também, não a encontraram em 130 pacientes com EM. Os autores não especificam a proporção de APS como fenômeno inaugural do NMOSD. No entanto, a APS ocorreu como manifestação inicial de NMOSD em 12% da série de Apiwattanakul *et al.* (2010) 83% no sexo feminino, e em 14% na série de Iorio *et al.* (2013), 90% em mulheres. Todos os 35 pacientes com APS descritos por Takahashi *et al.* (2008) eram do sexo feminino. Nas séries de (Wang *et al.*, 2011; Kremer *et al.*, 2014; Houzen *et al.*, 2017) a APS foi, como em nossa série, a mais frequente manifestação inaugural do NMOSD em pacientes com sintomas de tronco encefálico.

A diplopia, caracterizada como CIS, foi o sintoma de tronco encefálico que mais frequentemente precedeu o desenvolvimento da EM. Mais de dois terços de nossos pacientes com EM que iniciaram sua doença como CIS de tronco encefálico haviam apresentado diplopia. Em pouco mais da metade dos casos a diplopia ocorreu em mulheres, na raça branca, e como sintoma isolado da CIS. Esta taxa de conversão para EM é mais que quatro vezes superior à observada em sua conversão para NMOSD (16,2%). Ainda assim, a diplopia foi o segundo sintoma de

tronco encefálico mais frequentemente encontrado na abertura do NMOSD, logo após a APS.

Na série de Roodhooft (2012), entre os 284 pacientes com EM a diplopia foi encontrada em 18%, sendo a manifestação inicial da doença em 5% dos casos. Embora a frequência da diplopia na EM seja semelhante à observada em nossa coorte, na série de Roodhooft (2012) ela se apresentou como manifestação inaugural da EM em proporção duas vezes menor que a encontrada por nós.

Segundo Barnes e McDonald (1992), a diplopia é a manifestação de tronco encefálico mais frequentemente observada em portadores de EM, sendo, em geral, secundária a oftalmoplegia internuclear, por desmielinização do fascículo longitudinal medial. Servillo *et al.* (2014) analisaram as anormalidades da movimentação ocular em 150 pacientes com EM e 13 com CIS, sendo 125 do sexo feminino. Os autores observaram oftalmoplegia internuclear unilateral em 14,7%, oftalmoplegia internuclear bilateral em 4,9%, e paralisia de nervos motores oculares em 2,4% dos pacientes.

Diferentemente dos pacientes que converteram para EM, os pacientes com diplopia que evoluíram para NMOSD, eram todos do sexo feminino, dois terços eram brancos, e a diplopia estava associada a outros sintomas em todos os casos. O anticorpo anti-AQP4 foi positivo em dois dos três pacientes em que a sorologia foi realizada.

As características de nossos pacientes com diplopia como manifestação inaugural do NMOSD estão de acordo com as relatadas na literatura. Wang *et al.* (2011) e Kremer *et al.* (2014) observaram diplopia como a segunda mais frequente, 18% e 21%, respectivamente, manifestação de envolvimento do tronco encefálico em pacientes com NMOSD, antecedida apenas, em frequência, pela APS. Contrariamente, na pequena série de 8 pacientes com NMOSD e sintomas de tronco encefálico, descrita por Misu *et al.* (2005) há apenas um caso de diplopia, ainda que associado a APS.

Lesões isoladas dos nervos cranianos tem sido relatadas em 10,4% dos pacientes com EM, sendo mais frequentemente acometidos os nervos trigêmeo (4,8%), facial (3,7%), abducente (1,0%), oculomotor (0,4%) e estatoacústico (0,4%) (Zadro *et al.*, 2008).

A neuralgia do trigêmeo é uma causa conhecida de dor facial, embora sua prevalência na população geral seja de apenas 0,3% (Mueller *et al.*, 2011). No

entanto, no curso da EM, sua prevalência se eleva a 3,8% a 9,7% (Foley *et al.*, 2013; Fallata *et al.*, 2017).

Em nosso estudo, as manifestações clínicas de envolvimento das estruturas trigeminais foram a segunda apresentação mais frequente dos pacientes que converteram sua CIS de tronco encefálico para EM (21,7%). A grande maioria destes pacientes eram do sexo feminino (80%), da raça branca (65%) e apresentava sintomas trigeminais como sintoma isolado na manifestação da doença (85%). Na série de Roodhooft (2012), acometimento trigeminal foi observado em 6% dos pacientes com EM, ocorrendo predominantemente em mulheres (68%). Na série do *North America Research Committee on Multiple Sclerosis Registry* a neuralgia do trigêmeo foi encontrada em 9,6% dos 8590 pacientes com EM, sendo a primeira manifestação da doença em 14,9% dos casos (Fallata *et al.* (2017)). Havia, como em nossos casos, grande predominância de mulheres e de brancos.

Ao contrário do que ocorre na EM, os sintomas trigeminais tem sido raramente descritos em pacientes com NMOSD (Kremer *et al.* (2014); Lana-Peixoto *et al.* (2014); Sugiyama *et al.* (2015); Mathew *et al.* (2016). Apenas dois (5,4%) de nossos pacientes apresentaram sintomas trigeminais como manifestação de abertura do NMOSD, sendo um deles em associação com APS e soropositivo para AQP4-IgG, enquanto o outro estava associado a diplopia e seu estado sorológico não foi determinado. Kremer *et al.* (2014) descreveram três (2,5%) casos com manifestações trigeminais, no curso do NMOSD, enquanto na série brasileira de Lana-Peixoto *et al.* (2014), entre 145 pacientes com NMOSD AQP4-IgG soropositivos, havia duas mulheres com sintomas trigeminais associados a outros sintomas neurológicos.

A paralisia dos músculos nos segmentos inferior e superior da face, é mais comumente causada por lesão do nervo facial, embora possa ser secundária a acometimento do núcleo do nervo facial ou de seu fascículo no interior do parênquima pontino. A diferenciação da paralisia facial periférica ocorrendo como o primeiro episódio desmielinizante, da paralisia facial periférica de Bell, de origem idiopática, é frequentemente difícil (Poser, 1995; Gilden, 2004).

Em nossa série, cerca de um quinto dos 92 pacientes que converteram em EM apresentaram paralisia facial como manifestação inaugural da doença, com discreta predominância em mulheres e em brancos. A paralisia facial ocorreu de forma isolada em dois terços destes casos.

No curso da EM, a paralisia facial foi encontrada em 23% dos pacientes da série de Roodhooft (2012), e em 19,6% dos casos de Fukazawa *et al.* (1997), sendo a manifestação inicial da EM em 4,7% destes pacientes.

Por outro lado, a conversão da paralisia facial periférica em NMOSD ocorreu em apenas um dos pacientes de nossa série. A paciente era branca, seu estado sorológico não foi determinado, e a paralisia facial estava associada a diplopia. Lana-Peixoto *et al.* (2014) descreveram uma paciente com NMOSD, do sexo feminino, com paralisia facial associada bocejos incoercíveis, enquanto Kremer *et al.* (2014) relataram paralisia facial em três de seus 81 pacientes com manifestações de tronco encefálico no curso do NMOSD.

Embora todas as características demográficas e clínicas dos pacientes com CIS de tronco encefálico que desenvolveram posteriormente ou EM ou NMOSD - exceto a idade do aparecimento da CIS (p-valor 0,900), e se o STE ocorreu de forma isolada ou em associação com sintomas de envolvimento de outro local no SNC (p-valor 0,321) - tenham se mostrado diferentes no grupo EM quando comparadas às dos pacientes do grupo NMOSD, a análise univariada destas características demonstrou que apenas algumas delas foram fatores preditivos para conversão em uma destas duas doenças.

Nos pacientes com CIS de tronco encefálico a presença de diplopia (OR 0,09 IC 95% 0,03-0,24 p-valor <0,001), paralisia facial (0,12 IC 95% 0,02-0,98 p-valor 0,023), sintomas trigeminais (OR 0,21 IC 95% 0,05-0,93 p-valor 0,036) e a raça branca (OR 0,36 IC 95% 0,17-0,80 p-valor 0,018) foram fatores preditivos para conversão para EM, enquanto que APS (OR 21,24 IC 95% 8,56-52,70 p-valor <0,001), o sexo feminino (OR 3,75 IC 95% 1,34-10,54 p-valor 0,010), os extremos etários (≤ 18 ou ≥ 45 anos) (OR 3,06 IC 95% 1,36-6,91 p-valor 0,009), a presença de outros autoanticorpos séricos (OR 6,96 IC 95% 2,35-20,57 p-valor < 0,001), a história familiar de doenças autoimunes (OR 3,34 IC 95% 1,04-10,74 p-valor 0,050), e a presença de doenças autoimunes (OR 12,14 IC 95% 2,44-60,44 p-valor 0,001) foram fatores preditivos para conversão em NMOSD.

As demais características analisadas como a idade de início dos sintomas entre 19 e 44 anos, o tempo para a conversão para a EM e para NMOSD, o início associado a outros sintomas multifocais, e as características de IRM não mostraram valor preditivo para conversão da CIS de tronco encefálico em EM ou em NMOSD.

As características demográficas e clínicas dos pacientes com CIS de tronco encefálico que converteram para NMOSD soropositivos ou soronegativos para AQP4-IgG foram semelhantes. Os seis pacientes com NMOSD soronegativos apresentaram APS como sintoma inaugural da doença. O pequeno número de pacientes com NMOSD submetidos a exame para identificação de AQP4-IgG no soro, no entanto, não permitiu uma análise robusta com conclusões definitivas. Por outro lado, a identificação do anticorpo nestes pacientes, permitiu de imediato o diagnóstico de NMOSD, de acordo com os critérios do Painel Internacional para o diagnóstico de NMOSD (Wingerchuk *et al.* 2015).

Jarius *et al.* (2012) analisaram os 175 pacientes de uma coorte alemã com NMOSD em relação à soropositividade para AQP4-IgG (78% eram soropositivos e 22% eram soronegativos). A manifestação de tronco encefálico foi o sintoma inicial em 3% dos soropositivos e em 2,6% dos soronegativos. No entanto, quando todo o grupo foi analisado, independentemente do sintoma inaugural da doença o sexo feminino, o curso recorrente, a coexistência de outras doenças autoimunes, e a presença de outros autoanticorpos séricos, foram mais frequentes no grupo soropositivo, enquanto o início simultâneo de neurite óptica associada a MTLE, e a neurite óptica bilateral foram mais frequentes nos soronegativos (Jarius *et al.*, 2012). Resultados similares foram observados por Marignier *et al.* (2013).

Nosso estudo também demonstrou que associações de algumas características da CIS de tronco encefálico são diferentes, em níveis de significância, nos pacientes que convertem para EM quando comparados àqueles que convertem para NMOSD. Em pacientes que convertem para EM, os sintomas trigeminais ocorrem em idade mais avançada (mediana de 33,5 anos em comparação com 27 anos para os pacientes sem envolvimento trigeminal) e se apresentam predominantemente como sintomas isolados; a paralisia facial ocorre em pessoas mais jovens (mediana de idade de 22 anos, em comparação com 27 anos para os pacientes sem paralisia facial), e a diplopia se apresenta associada a outros sintomas de envolvimento de outras regiões do SNC, e tem recuperação completa. Por outro lado, em pacientes que convertem para NMOSD a APS se apresenta predominantemente como sintoma isolado.

Kuhle *et al.* (2015) em estudo multicêntrico de conversão para EM com 1047 pacientes com CIS observaram que a idade de início da CIS está inversamente associada a conversão para EM. A CIS de tronco encefálico ocorreu em 20,6% dos

pacientes, mas não foi fator preditivo de conversão para EM no tempo do estudo (mediana de 4,3 anos). No estudo de Fallata *et al.* (2017) a mediana de idade dos 88 pacientes que apresentaram envolvimento trigeminal como primeira manifestação da EM foi de 35,3 anos, enquanto em nossos pacientes ela foi 33,5 anos para os pacientes com envolvimento trigeminal comparada a 27 anos para os pacientes sem envolvimento trigeminal. Na série de Jensen *et al.* (1982), a apresentação com sintoma isolado ocorreu em 16 dos 22 pacientes com EM e sintoma trigeminal no início da doença.

Na série de Fukazawa *et al.* (1997) paralisia facial foi o sintoma inaugural da EM em cinco pacientes que tinham mediana de idade de 27 anos. Em nosso estudo a mediana de idade dos pacientes com paralisia facial foi 22 anos, comparada a 27 anos dos outros pacientes.

A APS ocorreu como sintoma isolado em todos nossos pacientes que converteram para NMOSD.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira limitação foi o tempo de seguimento curto de alguns dos pacientes com CIS de tronco encefálico. No entanto, dos 143 pacientes que preencheram os critérios de inclusão para análise dos fatores envolvidos em sua conversão preferencial em EM ou NMOSD, apenas quatro não atingiram este desfecho, ou seja, não desenvolveram nem EM, nem NMOSD. Uma segunda limitação foi a falta de reconhecimento da vertigem entre os sintomas de tronco encefálico, ocasionando então, a exclusão de pacientes em que a vertigem foi o sintoma inaugural isolado da doença desmielinizante. Embora a vertigem seja um sintoma frequente das doenças desmielinizantes, como a EM e o NMOSD, ela pode ocorrer em um grande número de condições inflamatórias não desmielinizantes, assim como em doenças não inflamatórias, tais como vasculares e metabólicas, envolvendo as vias e núcleos vestibulares no tronco encefálico. Sua exclusão deste estudo se deveu ao cuidado de evitar contaminação de nossa coorte de CIS por portadores de condições não desmielinizantes. O mesmo cuidado foi observado por Miller *et al.* (2012) em sua revisão da CIS, em que a vertigem, ocorrendo como sintoma isolado ou unifocal, foi excluída.

Também a análise das causas individuais da diplopia como CIS, por envolvimento específico das estruturas motoras oculares localizadas no tronco encefálico, poderia adicionar nova diferença entre pacientes que convertem para EM e aqueles que desenvolvem NMOSD. No entanto, o pequeno número de pacientes

prejudicaria a análise individual de lesão de cada uma das estruturas anatômicas envolvidas como fatores preditivos individuais para conversão em EM ou NMOSD.

Por fim, o presente estudo não inclui análise das lesões observadas à IRM em diferentes sítios anatômicos do tronco encefálico, relacionando-as com as manifestações clínicas da CIS. Esta falha decorreu dos diferentes intervalos de tempo entre o momento da CIS e a realização do exame de IRM. Em muitos pacientes a IRM do encéfalo não foi realizada em tempo próximo à ocorrência da CIS, enquanto outros vieram referenciados a nosso Centro meses após o primeiro sintoma neurológico. Julgamos, então, que a variável intervalo entre a CIS e a realização do exame de IRM pudesse interferir na análise dos achados de imagem, não refletindo, portanto, as reais características da IRM durante a CIS, nem a concomitância dos sintomas com as lesões encontradas.

O presente estudo indica o valor preditivo dos sintomas de tronco encefálico como manifestação de um primeiro episódio desmielinizante para o futuro diagnóstico da EM ou do NMOSD. Embora a CIS representa de fato uma doença desmielinizante já presente, embora esteja apenas clinicamente em sua fase inaugural, o diagnóstico específico desta doença, atualmente só será possível quando sinais adicionais também se fizerem presentes - sejam clínicos, radiológicos ou sorológicos – porém, à custa de risco de danos neurológicos permanentes. O conhecimento de evidências preditivas do diagnóstico específico de uma destas condições, já em sua primeira manifestação clínica, pode ter grande impacto prognóstico, permitindo a introdução de medidas terapêuticas que interfiram na evolução natural da doença e reduzam o risco de incapacidade neurológica secundária a futuras lesões. Novos estudos das características da CIS são necessários não apenas para confirmar nossos achados preditivos entre os sintomas inaugurais de tronco encefálico, mas também para identificar características que possam ser preditivas do diagnóstico de EM ou de NMOSD em pacientes com CIS secundária a envolvimento de outros segmentos do SNC.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que 69,0% dos pacientes com sintomas de tronco encefálico que se manifestam como o primeiro episódio desmielinizante convertem para o diagnóstico de EM e 27,8% para o diagnóstico de NMOSD.

As características demográficas e clínicas destes pacientes são diferentes de acordo com sua conversão futura para EM ou para NMOSD. As características que são significativamente mais frequentes nos pacientes que converteram para NMOSD foram a raça não branca, a concomitância de outras doenças autoimunes, e a maior frequência de autoanticorpos séricos sem manifestação clínica de doença. O tempo de conversão da CIS de tronco para NMOSD é muito menor que o para a conversão em EM. A diplopia, os sintomas trigeminais e a paralisia facial foram muito mais frequentes em pacientes que converteram para EM que naqueles que converteram para NMOSD. Ao contrário a síndrome de área postrema ocorreu em mais de 90% dos pacientes que converteram para NMOSD e em nenhum paciente que converteu para EM.

O exame de IRM do encéfalo realizado na época da ocorrência da CIS de tronco encefálico pode demonstrar alterações típicas de EM ou típicas de NMOSD, influenciando a expectativa diagnóstica para o desenvolvimento mais provável de uma ou de outra doença. No entanto, numa minoria de casos a IRM do encéfalo é normal, ou pacientes com IRM típica de EM podem converter para NMOSD.

As características dos pacientes com NMOSD soropositivo e soronegativo para AQP4-IgG não são diferentes. No entanto o pequeno número de casos não permite conclusões definitivas.

Nos pacientes com CIS a diplopia, a paralisia facial, os sintomas trigeminais e a raça branca foram fatores preditivos para conversão para EM. Por outro lado, a APS, o sexo feminino, as faixas etárias mais baixas (≤ 18 anos) e as mais altas (≥ 45 anos) a presença de outros autoanticorpos séricos, a história familiar de doenças autoimunes e a coexistência de outras doenças autoimunes foram fatores preditivos para conversão em NMOSD.

Este estudo também revelou a existência de associações de duas ou mais características demográficas e clínicas da CIS de tronco encefálico em pacientes que converteram para EM ou para NMOSD. Assim, na conversão para EM sintomas

trigeminais ocorrem predominantemente de forma isolada e em pacientes com maior idade; paralisia facial ocorre predominantemente em pacientes mais jovens, e diplopia se manifesta predominantemente como sintoma inicial associado ou multifocal, e tem recuperação completa. Por outro lado, como fator preditivo de NMOSD a APS se manifesta predominantemente como sintoma isolado. O sintoma de diplopia nos pacientes com NMOSD quando ocorrem de forma multifocal ou associada a outros sintomas.

O conhecimento das diferenças entre as características dos sintomas de tronco encefálico ocorrendo como primeiro episódio desmielinizante pode auxiliar, como demonstrado neste estudo, na previsão de futuro desenvolvimento ou de EM ou de NMOSD. Esta previsão diagnóstica de uma ou de outra doença pode se acompanhar de grande impacto terapêutico.

8. REFERÊNCIAS

AGRANOFF, B. W.; GOLDBERG, D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. **Lancet**, v. 2, n. 7888, p. 1061-6, Nov 02 1974. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4138048> >.

ALVARENGA, M. P. et al. The HLA DRB1*03:01 allele is associated with NMO regardless of the NMO-IgG status in Brazilian patients from Rio de Janeiro. **J Neuroimmunol**, v. 310, p. 1-7, Sep 15 2017. ISSN 1872-8421 (Electronic) 0165-5728 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28778431> >.

APIWATTANAKUL, M. et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. **Ann Neurol**, v. 68, n. 5, p. 757-61, Nov 2010. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21031587> >.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K. L. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. **Semin Neurol**, v. 36, n. 2, p. 103-14, Apr 2016. ISSN 1098-9021 (Electronic) 0271-8235 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116717> >.

ASCHERIO, A. et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. **JAMA**, v. 286, n. 24, p. 3083-8, Dec 26 2001. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754673> >.

ASCHERIO, A. et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. **N Engl J Med**, v. 344, n. 5, p. 327-32, Feb 01 2001. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172163> >.

ASGARI, N. et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. **BMC Neurol**, v. 13, p. 33, Apr 08 2013. ISSN 1471-2377 (Electronic) 1471-2377 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566260>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622587/pdf/1471-2377-13-33.pdf>
 >.

BARNES, D.; MCDONALD, W. I. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 863-8, Oct 1992. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1431948> >.

BAUDOIN, D. et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological review of the literature in connection with a case showing fatal dysautonomia. **Clin Neuropathol**, v. 17, n. 4, p. 175-83, Jul-Aug 1998. ISSN 0722-5091 (Print) 0722-5091 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707330> >.

BECKER, J. et al. Season of birth as a risk factor for multiple sclerosis in Brazil. **J Neurol Sci**, v. 329, n. 1-2, p. 6-10, Jun 15 2013. ISSN 1878-5883 (Electronic) 0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597669> >.

BECKER, J. et al. Hypovitaminosis D association with disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis in Brazil. **J Neurol Sci**, v. 363, p. 236-9, Apr 15 2016. ISSN 1878-5883 (Electronic) 0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000256> >.

BENEDICT, R. H. et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. **Clin Neuropsychol**, v. 16, n. 3, p. 381-97, Aug 2002. ISSN 1385-4046 (Print) 1385-4046 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607150> >.

BENNETT, J. L. et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v. 2, n. 3, p. e104, Jun 2015. ISSN 2332-7812 (Print) 2332-7812 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977932> >.

BERGAMASCHI, R. et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. **Mult Scler**, v. 10, n. 1, p. 2-4, Feb 2004. ISSN 1352-4585 (Print) 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760945> >.

BICHUETTI, D. B. et al. Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 1, p. 1-4, Mar 2008. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392403> >.

BJORNEVIK, K. et al. Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis. **Mult Scler**, p. 1352458517691150, Jan 01 2017. ISSN 1477-0970 (Electronic) 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28156186> >.

CABRERA-GOMEZ, J. A. et al. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica. **Mult Scler**, v. 13, n. 2, p. 186-92, Mar 2007. ISSN 1352-4585 (Print) 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439883> >.

CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol Scand**, v. 104, n. 4, p. 208-13, Oct 2001. ISSN 0001-6314 (Print) 0001-6314 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589649> >.

CAVENAGHI, V. B. et al. Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. **Sao Paulo Med J**, v. 135, n. 3, p. 222-225, May-Jun 2017. ISSN 1806-9460 (Electronic) 1516-3180 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28746657> >.

CHIARAVALLOTI, N. D.; DELUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis.

Lancet Neurol, v. 7, n. 12, p. 1139-51, Dec 2008. ISSN 1474-4422 (Print)

1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007738> >.

COHEN, J. A. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. **Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1819-28, Nov 24 2012. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122652> >.

COMI, G.; FILIPPI, M.; WOLINSKY, J. S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. **Ann Neurol**, v. 49, n. 3, p. 290-7, Mar 2001. ISSN 0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261502> >.

CONFAVREUX, C. et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 55, n. 8, p. 671-6, Aug 1992. ISSN 0022-3050 (Print)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1527537> >.

CONFAVREUX, C. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 3, p. 247-56, Mar 2014. ISSN 1474-4465 (Electronic)

1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461574> >.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis.

Brain, v. 129, n. Pt 3, p. 595-605, Mar 2006a. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415309> >.

_____. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. **Brain**, v. 129, n. Pt 3, p. 606-16, Mar 2006b. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415308> >.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; ADELEINE, P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. **Brain**, v. 126, n. Pt 4, p. 770-82, Apr 2003. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615637> >.

COSTA, C. et al. Value of NMO-IgG determination at the time of presentation as CIS. **Neurology**, v. 78, n. 20, p. 1608-11, May 15 2012. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551725> >.

CREE, B. A. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 64, n. 7, p. 1270-2, Apr 12 2005. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824362> >.

CREE, B. A. et al. A major histocompatibility Class I locus contributes to multiple sclerosis susceptibility independently from HLA-DRB1*15:01. **PLoS One**, v. 5, n. 6, p. e11296, Jun 25 2010. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20593013> >.

DE STEFANO, N. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 87, n. 1, p. 93-9, Jan 2016. ISSN 1468-330X (Electronic) 0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904813> >.

DEL NEGRO, M. C.; MARINHO, P. B.; PAPAIS-ALVARENGA, R. M. Neuromyelitis optica: phenotypic characteristics in a Brazilian case series. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 75, n. 2, p. 81-86, Feb 2017. ISSN 1678-4227 (Electronic) 0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28226075> >.

DELUCA, G. C. et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. **Brain Pathol**, v. 25, n. 1, p. 79-98, Jan 2015. ISSN 1750-3639 (Electronic)

1015-6305 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521179> >.

DOBSON, R. et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 8, p. 909-14, Aug 2013. ISSN 1468-330X (Electronic)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431079> >.

FALLATA, A. et al. Trigeminal Neuralgia Commonly Precedes the Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Int J MS Care**, v. 19, n. 5, p. 240-246, Sep-Oct 2017. ISSN 1537-2073 (Print)

1537-2073 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29070964> >.

FERREIRA, M. L. et al. [Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauracao, Recife, Pernambuco, Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 4, p. 1027-32, Dec 2004. ISSN 0004-282X (Print)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608964> >.

FILIPPI, M. et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. **Neurology**, v. 75, n. 22, p. 1988-94, Nov 30 2010. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115953> >.

FINKELSZTEJN, A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 72, n. 2, p. 104-6, Feb 2014. ISSN 1678-4227 (Electronic)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604362> >.

FISNIKU, L. K. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. **Brain**, v. 131, n. Pt 3, p. 808-17, Mar 2008. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234696> >.

FLANAGAN, E. P. et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. **JAMA Neurol**, v. 72, n. 1, p. 81-7, Jan 2015. ISSN 2168-6157 (Electronic)
2168-6149 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384099>
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/1921781/noi140072.pdf> >.

-

FOLEY, P. L. et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 154, n. 5, p. 632-42, May 2013. ISSN 1872-6623 (Electronic)
0304-3959 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318126> >.

FRAGOSO, Y. D.; ELSO, F. G.; CARRA, A. Differential diagnosis of multiple sclerosis in Latin America. **Mult Scler J Exp Transl Clin**, v. 3, n. 3, p. 2055217317714279, Jul-Sep 2017. ISSN 2055-2173 (Print)
2055-2173 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979790> >.

FRISCHER, J. M. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. **Brain**, v. 132, n. Pt 5, p. 1175-89, May 2009. ISSN 1460-2156 (Electronic)
0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339255> >.

FUKAZAWA, T. et al. Facial palsy in multiple sclerosis. **J Neurol**, v. 244, n. 10, p. 631-3, Oct 1997. ISSN 0340-5354 (Print)
0340-5354 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402539> >.

GELFAND, J. M. et al. Massive CNS monocytic infiltration at autopsy in an alemtuzumab-treated patient with NMO. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, v. 1, n. 3, p. e34, Oct 2014. ISSN 2332-7812 (Print)
2332-7812 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340086> >.

GHEZZI, A. et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. **J Neurol**, v. 251, n. 1, p. 47-52, Jan 2004. ISSN 0340-5354 (Print)

0340-5354 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999489> >.

GILDEN, D. H. Clinical practice. Bell's Palsy. **N Engl J Med**, v. 351, n. 13, p. 1323-31, Sep 23 2004. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385659> >.

GIOVANNONI, G. et al. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. **Mult Scler**, v. 23, n. 9, p. 1179-1187, Aug 2017. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381105> >.

GOLD, R. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. **N Engl J Med**, v. 367, n. 12, p. 1098-107, Sep 20 2012. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992073> >.

GROSS, P. M. Morphology and physiology of capillary systems in subregions of the subfornical organ and area postrema. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 69, n. 7, p. 1010-25, Jul 1991. ISSN 0008-4212 (Print)

0008-4212 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1954559> >.

HAUSER, S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **N Engl J Med**, v. 376, n. 3, p. 221-234, Jan 19 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002679> >.

HERNAN, M. A.; OLEK, M. J.; ASCHERIO, A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1711-8, Nov 10 1999. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10563617> >.

HERNAN, M. A. et al. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses.

Epidemiology, v. 12, n. 3, p. 301-6, May 2001. ISSN 1044-3983 (Print)

1044-3983

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337603> >.

HERNAN, M. A. et al. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. **Ann Neurol**, v. 50, n. 6, p. 780-6, Dec 2001. ISSN 0364-

5134 (Print)

0364-5134

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11761476> >.

HOUZEN, H. et al. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. **Neurology**, Oct 06 2017. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986408> >.

HUH, S. Y. et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. **Mult Scler**, v. 20, n. 6, p. 695-704, May 2014. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072726> >.

INTERNATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS GENETICS, C. et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. **N Engl J Med**, v. 357, n. 9, p. 851-62, Aug 30 2007. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660530> >.

IORIO, R. et al. Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 3, p. 240-5, Mar 2013. ISSN 1542-7714 (Electronic)

1542-3565

(Linking).

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211959> >.

JACOB, A. et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. **J Neuroimmunol**, v. 187, n. 1-2, p. 126-38, Jul 2007. ISSN 0165-5728 (Print)

0165-5728 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512987> >.

JACOBS, L. D. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). **Ann Neurol**, v. 39, n. 3, p. 285-94, Mar 1996. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602746> >.

JARIUS, S. et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. **Nat Clin Pract Neurol**, v. 4, n. 4, p. 202-14, Apr 2008. ISSN 1745-8358 (Electronic) 1745-834X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334978> >.

JARIUS, S. et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. **J Neuroinflammation**, v. 9, p. 14, Jan 19 2012. ISSN 1742-2094 (Electronic) 1742-2094 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260418>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283476/pdf/1742-2094-9-14.pdf> >.

JARIUS, S.; WILDEMAN, B. The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. **J Neurol**, v. 259, n. 7, p. 1354-7, Jul 2012a. ISSN 1432-1459 (Electronic) 0340-5354 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237820>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-011-6355-8> >.

_____. An early British case of neuromyelitis optica (1850). **BMJ**, v. 345, p. e6430, 2012b. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431580>
<http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6430.long> >.

_____. The history of neuromyelitis optica. **J Neuroinflammation**, v. 10, p. 8, Jan 15 2013. ISSN 1742-2094 (Electronic) 1742-2094 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320783>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599417/pdf/1742-2094-10-8.pdf> >.

_____. 'Spinal amaurosis' (1841). On the early contribution of Edward Hocken to the concept of neuromyelitis optica. **J Neurol**, v. 261, n. 2, p. 400-4, Feb 2014. ISSN 1432-1459 (Electronic)
0340-5354 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366649>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-013-7210-x> >.

_____. Devic's disease before Devic: Bilateral optic neuritis and simultaneous myelitis in a young woman (1874). **J Neurol Sci**, v. 358, n. 1-2, p. 419-21, Nov 15 2015. ISSN 1878-5883 (Electronic)
0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303625> >.

_____. Devic's disease before Devic: On the contribution of Friedrich Albin Schanz (1863-1923). **J Neurol Sci**, v. 379, p. 99-102, Aug 15 2017. ISSN 1878-5883 (Electronic)
0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716289> >.

JENSEN, T. S.; RASMUSSEN, P.; RESKE-NIELSEN, E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. **Acta Neurol Scand**, v. 65, n. 3, p. 182-9, Mar 1982. ISSN 0001-6314 (Print)
0001-6314 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7080803> >.

JIAO, Y. et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 81, n. 14, p. 1197-204, Oct 01 2013. ISSN 1526-632X (Electronic)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997151>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795610/pdf/WNL205447.pdf> >.

JOHNSON, K. P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 45, n. 7, p. 1268-76, Jul 1995. ISSN 0028-3878 (Print)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617181> >.

KAPPOS, L. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. **N Engl J Med**, v. 362, n. 5, p. 387-401, Feb 4 2010. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089952> >.

KHANNA, S. et al. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. **J Neuroophthalmol**, v. 32, n. 3, p. 216-20, Sep 2012. ISSN 1536-5166 (Electronic)

1070-8022 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659839> >.

KIM, H. J. et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. **Neurology**, v. 84, n. 11, p. 1165-73, Mar 17 2015. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25695963>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371410/pdf/NEUROLOGY2014604041.pdf> >.

KIM, S. H. et al. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. **Neurology**, v. 78, n. 15, p. 1179-85, Apr 10 2012. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459676> >.

KIM, S. M. et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 10, n. 7, p. 265-289, Jul 2017. ISSN 1756-2856 (Print)

1756-2856 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670343>
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476332/pdf/10.1177_1756285617709723.pdf >.

KIM, S. M. et al. Gender effect on neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin4-immunoglobulin G. **Mult Scler**, v. 23, n. 8, p. 1104-1111, Jul 2017. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760862> >.

KIM, W. et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. **Mult Scler**, v. 17, n. 9, p. 1107-12, Sep 2011. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543554> >.

KIM, W. et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. **Mult Scler**, v. 16, n. 10, p. 1229- 36, Oct 2010. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685766> >.

KIMBROUGH, D. J. et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. **Mult Scler Relat Disord**, v. 1, n. 4, p. 180-187, Oct 2012. ISSN 2211-0356 (Electronic)

2211-0348 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555176>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926208/pdf/nihms-549805.pdf> >.

KITLEY, J. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. **Brain**, v. 135, n. Pt 6, p. 1834-49, Jun 2012. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577216>
https://watermark.silverchair.com/aws109.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAdowggHwBqkqhkiG9w0BBwagggHHMIIBwwIBAD_CAbwGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQM1MMK4QwNgwufOtl2AgEQgIIBjWNFeeFvtuhTAvl4BXwIILSr7f_7nhETZlcul5Koc2nhIrlSMQif9y2Hhq4ANYQNWaIRb9c41qbdP9lIMWQnCqWk0hG7VYdCP46EIIIMlk1lxCGS3hXeBbuDN1wDTh-5kCUZslOdi3ZVrd2nuJ9YB6VH4gWcUPaf18Ps_uUNB0UENwtpjV0ykluMNHHXKmSKb or mHDWK866uI7h1S71qEajUMHWoEGaNy9clD1m6-aK1MqRAM-E70Iw-CyBmQdM9eRGe9M3-RJkzCgbM9_ZjOUEQtzNnNXsQ1KSdMU2AE_UJh2wvs >.

KLEITER, I. et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. **Arch Neurol**, v. 69, n. 2, p. 239-45, Feb 2012. ISSN 1538-3687 (Electronic)

0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332191> >.

KOBAYASHI, Z. et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. **J Neurol Sci**, v. 285, n. 1-2, p. 241-5, Oct 15 2009. ISSN 1878-5883 (Electronic)

0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577262> >.

KOCH-HENRIKSEN, N.; BRONNUM-HANSEN, H.; HYLLESTED, K. Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982: a descriptive nationwide study. **Neuroepidemiology**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 1992. ISSN 0251-5350 (Print)

0251-5350 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608488> >.

KOCH-HENRIKSEN, N.; HYLLESTED, K. Epidemiology of multiple sclerosis: incidence and prevalence rates in Denmark 1948-64 based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. **Acta Neurol Scand**, v. 78, n. 5, p. 369-80, Nov 1988. ISSN 0001-6314 (Print)

0001-6314 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3218443> >.

KOCH-HENRIKSEN, N.; SORENSEN, P. S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 5, p. 520-32, May 2010. ISSN 1474-4465 (Electronic)

1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398859> >.

KOELMAN, D. L. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. **Neurology**, v. 86, n. 22, p. 2085-93, May 31 2016. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164698> >.

KREMER, L. et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. **Mult Scler**, v. 20, n. 7, p. 843-7, Jun 2014. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099751>
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458513507822?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed >.

KUHLE, J. et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. **Mult Scler**, v. 21, n. 8, p. 1013-24, Jul 2015. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680984> >.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444-52, Nov 1983. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237> >.

KURTZKE, J. F.; BEEBE, G. W.; NORMAN, J. E., JR. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. **Neurology**, v. 29, n. 9 Pt 1, p. 1228-35, Sep 1979. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/573402> >.

LANA-PEIXOTO, M. A. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 1, p. 120-38, Mar 2008. ISSN 0004-282X (Print)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392436> >.

LANA-PEIXOTO, M. A.; CALLEGARO, D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 10, p. 807-13, Oct 2012. ISSN 1678-4227 (Electronic)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060108> >.

LANA-PEIXOTO, M. A. et al. Pathologic yawning in neuromyelitis optica spectrum disorders. **Mult Scler Relat Disord**, v. 3, n. 4, p. 527-32, Jul 2014. ISSN 2211-0356 (Electronic)

2211-0348 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877066> >.

LANA-PEIXOTO, M. A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 2, p. 102-7, Feb 2012. ISSN 1678-4227 (Electronic)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311213> >.

LANA-PEIXOTO, M. A.; LANA-PEIXOTO, M. I. Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? **Arq Neuropsiquiatr**, v. 50, n. 4, p. 419-25, Dec 1992. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309149> >.

LANA-PEIXOTO, M. A. et al. NMO-DBr: the Brazilian Neuromyelitis Optica Database System. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 4, p. 687-92, Aug 2011. ISSN 1678-4227 (Electronic) 0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21877042> >.

LEE, C. Y. et al. Differential brainstem atrophy patterns in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. **J Magn Reson Imaging**, Oct 09 2017. ISSN 1522-2586 (Electronic) 1053-1807 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990252>
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.25866/abstract> >.

LENNON, V. A. et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. **J Exp Med**, v. 202, n. 4, p. 473-7, Aug 15 2005. ISSN 0022-1007 (Print) 0022-1007 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087714> >.

LENNON, V. A. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. **Lancet**, v. 364, n. 9451, p. 2106-12, Dec 11-17 2004. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589308> >.

LI, D. K.; PATY, D. W. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon- beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. **Ann Neurol**, v. 46, n. 2, p. 197-206, Aug 1999. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443885> >.

LIU, Y. et al. Differential patterns of spinal cord and brain atrophy in NMO and MS. **Neurology**, v. 84, n. 14, p. 1465-72, Apr 07 2015. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762714> >.

LU, Z. et al. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e22766, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21853047> >.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. **Neurology**, v. 46, n. 4, p. 907-11, Apr 1996. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780061> >.

LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278-86, Jul 15 2014. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871874> >.

LUCCHINETTI, C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. **Ann Neurol**, v. 47, n. 6, p. 707-17, Jun 2000. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852536> >.

LUCCHINETTI, C. F. et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. **Brain**, v. 125, n. Pt 7, p. 1450-61, Jul 2002. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076996>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444467/pdf/nihms859404.pdf> >.

MAGANA, S. M. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurology**, v. 72, n. 8, p. 712-7, Feb 24 2009. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237699> >.

MANDLER, R. N. et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. **Ann Neurol**, v. 34, n. 2, p. 162-8, Aug 1993. ISSN 0364-5134 (Print)
 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338340> >.

MARIGNIER, R. et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. **Neurology**, v. 80, n. 24, p. 2194-200, Jun 11 2013. ISSN 1526-632X (Electronic)
 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658379> >.

MARQUES A. Da neuromielite ótica: contribuição clínica e etiológica. **Hospital** 1943;24;49-63.

MARRIE, R. A. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. **Mult Scler**, v. 21, n. 3, p. 282-93, Mar 2015. ISSN 1477-0970 (Electronic)
 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25533299> >.

MATHEW, T. et al. Trigeminal autonomic cephalalgia as a presenting feature of Neuromyelitis Optica: "A rare combination of two uncommon disorders". **Mult Scler Relat Disord**, v. 6, p. 73-4, Mar 2016. ISSN 2211-0356 (Electronic)
 2211-0348 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063627> >.

MATTHEWS, L. et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. **Neurology**, v. 80, n. 14, p. 1330-7, Apr 02 2013. ISSN 1526- 632X (Electronic)
 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486868> >.

MCDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Ann Neurol**, v. 50, n. 1, p. 121-7, Jul 2001. ISSN 0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302> >.

MEALY, M. A. et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. **JAMA Neurol**, v. 71, n. 3, p. 324-30, Mar 2014. ISSN 2168-6157 (Electronic)
 2168-6149 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445513>
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/1815001/noi130090.pdf> >.

-

MERLE, H. et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. **Ophthalmology**, v. 114, n. 4, p. 810-5, Apr 2007. ISSN 1549-4713 (Electronic)
 0161-6420 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141316> >.

MILLER, D. H. Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis. **Ann Neurol**, v. 36 Suppl, p. S91-4, 1994. ISSN 0364-5134 (Print)
 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017895> >.

MILLER, D. H.; CHARD, D. T.; CICCARELLI, O. Clinically isolated syndromes. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 2, p. 157-69, Feb 2012. ISSN 1474-4465 (Electronic)
 1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265211> >.

MILLER, D. H. et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. **Ann Neurol**, v. 56, n. 2, p. 273-8, Aug 2004. ISSN 0364-5134 (Print)
 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293279> >.

MIN, J. H.; KIM, B. J.; LEE, K. H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. **Mult Scler**, v. 18, n. 1, p. 113-5, Jan 2012. ISSN 1477-0970 (Electronic)
 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146605> >.

MISU, T. et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1479-82, Nov 08 2005. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275842> >.

MONTALBAN, X.; BELACHEW, S.; WOLINSKY, J. S. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. **N Engl J Med**, v. 376, n. 17, p. 1694, Apr 27 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445663> >.

MONTALBAN, X. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. **Neurology**, v. 74, n. 5, p. 427-34, Feb 02 2010. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054006> >.

MOREIRA, M. A. et al. [Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 58, n. 2B, p. 460-6, Jun 2000. ISSN 0004-282X (Print)

0004-282X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920407> >.

MUELLER, D. et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. **Cephalalgia**, v. 31, n. 15, p. 1542-8, Nov 2011. ISSN 1468-2982 (Electronic)

0333-1024 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960648> >.

MUNGER, K. L. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.

Neurology, v. 62, n. 1, p. 60-5, Jan 13 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718698> >.

NOSEWORTHY, J. H. et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. **Neurology**, v. 56, n. 11, p. 1514-22, Jun 12 2001. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402108> >.

O'CONNOR, P. W. et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. **Neurology**, v. 62, n. 11, p. 2038-43, Jun 8 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184611> >.

O'RIORDAN, J. I. et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 60, n. 4, p. 382-7, Apr 1996. ISSN 0022-3050 (Print)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774400> >.

OKUDA, D. T. et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. **Neurology**, v. 72, n. 9, p. 800-5, Mar 03 2009. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19073949> >.

OPTIC NEURITIS STUDY, G. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. **Arch Neurol**, v. 65, n. 6, p. 727-32, Jun 2008. ISSN 1538-3687 (Electronic)

0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541792> >.

PALACE, J. et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. **Arch Neurol**, v. 67, n. 8, p. 1016-7, Aug 2010. ISSN 1538-3687 (Electronic)

0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697055> >.

PAPAIIS-ALVARENGA, R.M. et al. - Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. Análise das manifestações neurológicas em 291 surtos de 88 pacientes. **Rev. Bras. Neurol.**, 31:75-87, 1995.

PATY, D. W.; LI, D. K. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. **Neurology**, v. 43, n. 4, p. 662-7, Apr 1993. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469319> >.

PEREZ-MIRALLES, F. et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. **Mult Scler**, v. 19, n. 14, p. 1878-86, Dec 2013. ISSN 1477-0970 (Electronic)
 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652215> >.

PETERSON, J. W. et al. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. **Ann Neurol**, v. 50, n. 3, p. 389- 400, Sep 2001. ISSN 0364-5134 (Print)
 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558796> >.

PIRKO, I. et al. Gray matter involvement in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 68, n. 9, p. 634-42, Feb 27 2007. ISSN 1526-632X (Electronic)
 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325269> >.

PITTOCK, S. J. et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. **Arch Neurol**, v. 63, n. 3, p. 390-6, Mar 2006. ISSN 0003-9942 (Print)
 0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533966>
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/790890/NOC50329.pdf>
 >.

PITTOCK, S. J. et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. **Arch Neurol**, v. 63, n. 7, p. 964-8, Jul 2006. ISSN 0003-9942 (Print)
 0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831965>
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/791822/NOC60039.pdf>
 >.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. **Ann Neurol**, v. 69, n. 2, p. 292-302, Feb 2011. ISSN 1531-8249 (Electronic)
 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387374> >.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". **Ann Neurol**, v. 58, n. 6, p. 840-6, Dec 2005. ISSN 0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283615> >.

POPESCU, B. F. et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. **Neurology**, v. 76, n. 14, p. 1229-37, Apr 05 2011. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368286> >.

POPESCU, B. F.; LUCCHINETTI, C. F. Pathology of demyelinating diseases. **Annu Rev Pathol**, v. 7, p. 185-217, 2012. ISSN 1553-4014 (Electronic)

1553-4006 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313379> >.

POPESCU, B. F.; PIRKO, I.; LUCCHINETTI, C. F. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? **Continuum (Minneapolis, Minn)**, v. 19, n. 4 Multiple Sclerosis, p. 901-21, Aug 2013. ISSN 1538-6899 (Electronic)

1080-2371 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917093> >.

POPPE, A. Y. et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. **Mult Scler**, v. 11, n. 5, p. 617-21, Oct 2005. ISSN 1352-4585 (Print)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16193902> >.

POSER, C. M. Onset symptoms of multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 58, n. 2, p. 253-4, Feb 1995. ISSN 0022-3050 (Print)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876867> >.

POSER, C. M.; BRINAR, V. V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 106, n. 3, p. 147-58, Jun 2004. ISSN 0303-8467 (Print)

0303-8467 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15177763> >.

POSER, C. M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Ann Neurol**, v. 13, n. 3, p. 227-31, Mar 1983. ISSN 0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6847134> >.

PUGLIATTI, M. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. **Eur J Neurol**, v. 13, n. 7, p. 700-22, Jul 2006. ISSN 1468-1331 (Electronic)

1351-5101 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834700> >.

RADUE, E. W. et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 84, n. 8, p. 784-93, Feb 24 2015. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25632085> >.

RAO, S. M. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. **Neurology**, v. 41, n. 5, p. 685-91, May 1991. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027484> >.

RIISE, T.; NORTVEDT, M. W.; ASCHERIO, A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. **Neurology**, v. 61, n. 8, p. 1122-4, Oct 28 2003. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581676> >.

RIO, J.; AUGER, C.; ROVIRA, A. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. **Neuroimaging Clin N Am**, v. 27, n. 2, p. 277-287, May 2017. ISSN 1557-9867 (Electronic)

1052-5149 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391786> >.

ROEMER, S. F. et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. **Brain**, v. 130, n. Pt 5, p. 1194-205, May 2007. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17282996>
[>](https://watermark.silverchair.com/awl371.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhWErcy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAc0wggHJBgkqhkiG9w0BBwagggG6MIIBtgIBADCCAa_8GCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMYef-hq85NoTFsfPsAgEQgIIBgLaJwWnNRIVQB0LQK2Rc0BdGtpGo_35vL6wuqQcv5BmPFrbQzTNU0Q4HM7oJxay3TdQOOmvRndgsbd7L2ZCN_CSVgyFRpMgojbFl_aFXQBaywWfhd4uj4FX7ZLxbBSUPrieEF0B7IMHziMS4zxRlNkISVZEWzNqjDQMMv9ID1rpOnh46N9TBIEHz_iZ_86mq12CJeOUvAGbvoe_AbXxbdk7ETaXcTkvs8syAYag9ECgwT6L-UhxZ_FYASEVfzvmfk0Ui3cqkhI9vGs3EMjVKCOLphTs_WVRtwQeseqXudlbKzxTpu)>.

ROODHOOFT, J. M. Summary of eye examinations of 284 patients with multiple sclerosis. **Int J MS Care**, v. 14, n. 1, p. 31-8, Spring 2012. ISSN 1537-2073 (Print)

1537-2073 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453730> >.

ROVIRA, A. et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. **Arch Neurol**, v. 66, n. 5, p. 587-92, May 2009. ISSN 1538-3687 (Electronic)

0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433658> >.

RUNMARKER, B.; ANDERSEN, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. **Brain**, v. 116 (Pt 1), p. 117-34, Feb 1993. ISSN 0006-8950 (Print)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453453> >.

SCALFARI, A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. **Brain**, v. 133, n. Pt 7, p. 1914-29, Jul 2010. ISSN 1460-2156 (Electronic)

0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534650> >.

SCHUMACHER, G. A. et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 122, p. 552-68, Mar 31 1965. ISSN 0077-8923 (Print)

0077-8923 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14313512> >.

SCOTT, G. I. Neuromyelitis optica. **Am J Ophthalmol**, v. 35, n. 6, p. 755-64, Jun 1952. ISSN 0002-9394 (Print)
 0002-9394 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14923769> >.

SEPULVEDA, M. et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. **Mult Scler**, p. 1352458517735191, Oct 01 2017. ISSN 1477-0970 (Electronic)
 1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984163> >.

SERVILLO, G. et al. Bedside tested ocular motor disorders in multiple sclerosis patients. **Mult Scler Int**, v. 2014, p. 732329, 2014. ISSN 2090-2654 (Print)
 2090-2654 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876966> >.

SIBINELLI, M.A.M.F.et al - Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo. **Arq. Bras. Oftal.**,63:287-91, 2000.

SOLOMON, A. J. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. **Neurology**, v. 87, n. 13, p. 1393-9, Sep 27 2016. ISSN 1526-632X (Electronic)
 0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581217>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5047038/pdf/NEUROLOGY2016721449.pdf> >.

STANSBURY, F. C. Neuromyelitis optica; presentation of five cases, with pathologic study, and review of literature. **Arch Ophthalmol**, v. 42, n. 4, p. 465-501, Oct 1949. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15390990> >.

STORONI, M. et al. Distinguishing optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disease from multiple sclerosis: a novel magnetic resonance imaging scoring system. **J Neuroophthalmol**, v. 33, n. 2, p. 123-7, Jun 2013. ISSN 1536-5166 (Electronic)

1070-8022 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609766> >.

SUGIYAMA, A. et al. Trigeminal root entry zone involvement in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. **J Neurol Sci**, v. 355, n. 1-2, p. 147-9, Aug 15 2015. ISSN 1878-5883 (Electronic)

0022-510X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055314> >.

SWANTON, J. K. et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. 830-3, Jul 2006. ISSN 1468-330X (Electronic)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043456> >.

SWANTON, J. K. et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 8, p. 677-86, Aug 2007. ISSN 1474-4422 (Print)

1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616439> >.

TAKAHASHI, T. et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, n. 9, p. 1075-8, Sep 2008. ISSN 1468-330X (Electronic)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420727> <http://jnnp.bmj.com/content/79/9/1075.long> >.

TINTORE, M. et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. **Neurology**, v. 75, n. 21, p. 1933-8, Nov 23 2010. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098409> >.

TINTORE, M. et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. **Neurology**, v. 67, n. 6, p. 968-72, Sep 26 2006. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000962> >.

VARRIN-DOYER, M. et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. **Ann Neurol**, v. 72, n. 1, p. 53-64, Jul 2012. ISSN 1531-8249 (Electronic)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807325> >.

VISSCHER, B. R. et al. Latitude, migration, and the prevalence of multiple sclerosis. **Am J Epidemiol**, v. 106, n. 6, p. 470-5, Dec 1977. ISSN 0002-9262 (Print)

0002-9262 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/930917> >.

WALUSINSKI, O. Yawning in diseases. **Eur Neurol**, v. 62, n. 3, p. 180-7, 2009. ISSN 1421-9913 (Electronic)

0014-3022 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602891> >.

WANG, K. C. et al. Prominent brainstem symptoms/signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population. **J Clin Neurosci**, v. 18, n. 9, p. 1197- 200, Sep 2011. ISSN 1532-2653 (Electronic)

0967-5868 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764586> >.

WATERS, P. et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. **Arch Neurol**, v. 65, n. 7, p. 913-9, Jul 2008. ISSN 1538-3687 (Electronic)

0003-9942 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625857>
https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/795901/noc80019_913_919.pdf
 >.

WATERS, P.; VINCENT, A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. **Int MS J**, v. 15, n. 3, p. 99-105, Sep 2008. ISSN 1352-8963 (Print)

1352-8963 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808744> >.

WATERS, P. J. et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. **Neurology**, v. 78, n. 9, p. 665-71; discussion 669, Feb 28 2012. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302543> >.

WATERS, P. J. et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. **Clin Exp Neuroimmunol**, v. 5, n. 3, p. 290-303, Oct 2014. ISSN 1759-1961 (Print) 1759-1961 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840658>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102503/pdf/nihms734909.pdf> >.

WEINSHENKER, B. G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. **Brain**, v. 112 (Pt 6), p. 1419-28, Dec 1989a. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597989> >.

_____. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. **Brain**, v. 112 (Pt 1), p. 133-46, Feb 1989b. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2917275> >.

WEINSHENKER, B. G. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. **Ann Neurol**, v. 46, n. 6, p. 878-86, Dec 1999. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589540> >.

WEINSHENKER, B. G.; WINGERCHUK, D. M. Neuromyelitis Spectrum Disorders. **Mayo Clin Proc**, v. 92, n. 4, p. 663-679, Apr 2017. ISSN 1942-5546 (Electronic) 0025-6196 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385199> >.

WEINSHENKER, B. G. et al. NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica. **Dis Markers**, v. 22, n. 4, p. 197-206, 2006. ISSN 0278-0240 (Print) 0278-0240 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124341> >.

WINGERCHUK, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurology**, v. 85, n. 2, p. 177-89, Jul 14 2015. ISSN 1526-632X (Electronic)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092914>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515040/pdf/NEUROLOGY2014621771.pdf> >.

WINGERCHUK, D. M. et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). **Neurology**, v. 53, n. 5, p. 1107-14, Sep 22 1999. ISSN 0028-3878 (Print)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496275> >.

WINGERCHUK, D. M. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 9, p. 805-15, Sep 2007. ISSN 1474-4422 (Print)
1474-4422 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706564> >.

WINGERCHUK, D. M. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 66, n. 10, p. 1485-9, May 23 2006. ISSN 1526-632X (Electronic)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717206> >.

WINGERCHUK, D. M.; LUCCHINETTI, C. F. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. **Curr Opin Neurol**, v. 20, n. 3, p. 343-50, Jun 2007. ISSN 1350-7540 (Print)
1350-7540 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495631>
<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=17495631> >.

WINGERCHUK, D. M. et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 68, n. 8, p. 603-5, Feb 20 2007. ISSN 1526-632X (Electronic)
0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310032>
<http://www.neurology.org/content/68/8/603> >.

WINGERCHUK, D. M.; WEINSHENKER, B. G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. **Neurology**, v. 60, n. 5, p. 848-53, Mar 11 2003. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629245> >.

WYNN, D. R. et al. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. **Neurology**, v. 40, n. 5, p. 780-6, May 1990. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2082944> >.

YOUNG, J. et al. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. **Mult Scler**, v. 15, n. 11, p. 1295-302, Nov 2009. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812117> >.

ZADRO, I. et al. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 110, n. 9, p. 886-8, Nov 2008. ISSN 0303-8467 (Print)

0303-8467 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374477> >.

ZHANG, L. et al. Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica. **Mult Scler**, v. 20, n. 4, p. 418-23, Apr 2014. ISSN 1477-0970 (Electronic)

1352-4585 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886831> >.

9. APÊNDICE

ANEXO 1 Termo de Consentimento Livre Esclarecido

ESTUDO: ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMILEITE ÓPTICA:ESTUDO COMPARATIVO

PESQUISADORES:MARCO AURÉLIO LANA-PEIXOTO E RODRIGO GONÇALVES KLEINPAUL VIEIRA

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo intitulado “ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMILEITE ÓPTICA:ESTUDO COMPARATIVO” em que os dados de sua história, exame médico, exames laboratoriais e de imagem serão analisados e computados para melhor conhecimento da doença.

O objetivo deste estudo é caracterizar os fatores preditivos para diferenciar a conversão de síndrome clínica isolada de tronco encefálico em esclerose múltipla ou neuromielite óptica.

O senhor(a) pode decidir em não participar do estudo, sem qualquer efeito sobre seus cuidados médicos atuais e futuros.

Para participar, o senhor(a) deverá ler atentamente este documento e, se seu conteúdo estiver claro, e se o senhor(a) estiver de acordo com seus termos, poderá assiná-lo.

Serão coletadas e analisadas informações de seu prontuário médico e todas as informações obtidas no estudo - “ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMILEITE ÓPTICA:ESTUDO COMPARATIVO”- que possam ser identificadas com o seu nome, permanecerão confidenciais. Seu nome não será revelado em qualquer publicação resultante deste estudo.

Este estudo apresenta risco mínimo ao participante pois compartilha entre os pesquisadores informações pessoais ou confidenciais, entretanto não oferece risco grave à saúde do participante, uma vez que a metodologia a ser adotada não inclui procedimentos invasivos, exposição a agentes químicos, físicos ou biológicos.

Os benefícios decorrentes de sua participação no estudo será de fornecer subsídios para o diagnóstico mais precoce de cada doença, esclerose múltipla e neuromielite óptica e a instituição da terapêutica mais apropriada, promovendo a profilaxia de lesões neurológicas graves e frequentemente incapacitantes.

Todos os dados coletados nestes estudos são confidenciais. Os pesquisadores garantem que as informações coletadas não serão utilizadas de forma que prejudique os integrantes dos estudos. Declaramos que todos os dados coletados neste estudo serão usados única e exclusivamente para divulgação em meios científicos.

Em caso de esclarecimentos, o senhor(a) poderá entrar em contato com os profissionais do CIEM ou do Ambulatório de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo, pessoalmente ou pelos telefones de contato (31) 34099994 e (31) 84750979.

Li, ou me foi lido em voz alta e clara este consentimento informado. Foi-me dada a oportunidade de formular quaisquer perguntas sobre o estudo e todas as minhas perguntas foram respondidas em linguagem que eu entendo. Posso decidir ou não participar deste estudo ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou efeito sobre os meus cuidados médicos atuais ou futuros.

Nome e assinatura do paciente: Data:.....

Nome e assinatura do representante legal (se aplicável): Data:.....

Nome e assinatura da pesquisadora Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira: Data:.....

Nome e assinatura do orientador pesquisador Marco Aurélio Lana-Peixoto: Data:.....

COEP – COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA – UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II - 2º andar – S/2005
Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG
Telefax: (31) 3409-4592
E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Contato da Pesquisadora:
Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira
Tel: (31) 84750979
E-mail: rodrigokleinpaul@yahoo.com.br

10. ANEXO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMILEITE ÓPTICA: ESTUDO COMPARATIVO

Pesquisador: Marco Aurélio Lana Peixoto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22031913.7.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 484.289

Data da Relatoria: 10/12/2013

Apresentação do Projeto:

A esclerose múltipla (EM) e a neuromielite óptica (NMO) ou doença de Devic são doenças autoimunes, desmielinizantes do sistema nervoso central. A NMO foi considerada por muito tempo uma variante EM, mas com a descoberta do anticorpo antiaquaporina 4 com alta especificidade para a NMO, esta tornou-se uma entidade nosológica distinta. Desde então diferenças entre a EM e NMO de caráter epidemiológico, imunopatológico, clínico, laboratorial e de imagem tem sido enfatizadas. A síndrome clínica isolada (CIS) é a manifestação de um primeiro episódio de disfunção neurológica, agudo ou subagudo, sugestivo de um evento desmielinizante do SNC seja EM ou NMO. O envolvimento do tronco encefálico pode ser a primeira manifestação clínica desmielinizante, podendo preceder o acometimento do nervo óptico e da medula espinhal nos casos de NMO. O objetivo deste trabalho é estudar os fatores preditivos para diferenciar a conversão de síndrome clínica isolada de tronco encefálico em EM ou NMO numa coorte de pacientes portadores de EM e NMO que apresentaram sintoma inicial de tronco encefálico atendidos no Centro de Investigação em Esclerose Múltipla da UFMG. O estudo terá caráter retrospectivo e prospectivo, comparativo realizado através de revisão de prontuários médicos e do segmento dos pacientes em exames especializados a cada 4 meses em que os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética serão analisados. A

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 484.289

caracterização dos fatores preditivos para diferenciar a conversão de síndrome clínica isolada de tronco em esclerose múltipla ou neuromielite óptica pode fornecer subsídios para o diagnóstico mais precoce de cada doença e a instituição da terapêutica mais apropriada, promovendo a profilaxia de lesões neurológicas graves e frequentemente incapacitantes.

O estudo terá caráter retrospectivo e prospectivo, comparativo realizado através de revisão de prontuários médicos e do segmento dos pacientes em exames especializados a cada 4 meses em que os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética serão analisados.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os fatores preditivos para conversão de síndrome clínica isolada de tronco encefálico para esclerose múltipla e neuromielite óptica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por ser um estudo retrospectivo e prospectivo de análise de dados a partir de prontuários e segmento com consulta especializados não há riscos envolvidos

Benefícios: Este estudo poderá contribuir para o diagnóstico precoce e intervenção terapêutica adequada

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, projeto para Pós-Graduação sob orientação do Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados:

- Aprovação pela Câmara Departamental
- Folha de rosto assinada pelo Diretor da Faculdade de Medicina
- Documento de anuência da DEPE do HC/UFMG
- TCLE em forma de convite
- Projeto de Pesquisa em anexo

Recomendações:

Recomendações devidamente atendidas: correção no formulário e TCLE de que não há riscos envolvidos na pesquisa ainda que mínimos.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 484.289

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação do projeto "ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS PARA CONVERSÃO DE SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA DE TRONCO ENCEFÁLICO EM ESCLEROSE MÚLTIPLA OU NEUROMILEITE ÓPTICA:ESTUDO COMPARATIVO" do pesquisador Marco Aurélio Lana Peixoto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 09 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br