

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral

**Estudo do tempo de instalação da neurite óptica como  
fator preditivo de incapacidade funcional no espectro da  
neuromielite óptica.**

Belo Horizonte  
2020

Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral

**Estudo do tempo de instalação da neurite óptica como fator  
preditivo de incapacidade funcional no espectro da neuromielite  
óptica.**

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 ao 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  
2020

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

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida  
**Reitora**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira  
**Vice Reitor**

Prof. Fabio Alves da Silva Junior  
**Pró Reitor de Pós Graduação**

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

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

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

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

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade  
**Subcoordenador do Centro de Pós Graduação**

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues  
**Chefe do Departamento de Cirurgia**

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho  
**Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

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

Prof. Túlio Pinho Navarro  
**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.<sup>a</sup> Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

**Representante Discente:** Artur William Caldeira Abreu Veloso

## FICHA CATALOGRÁFICA

Amaral, Juliana Machado Santiago dos Santos.  
AM485e Estudo do tempo de instalação da neurite óptica como fator preditivo de incapacidade funcional no espectro da neuromielite óptica. [manuscrito]. / Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral. - - Belo Horizonte: 2020.

86 f.: il.

Orientador (a): Marco Aurélio Lana Peixoto.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.

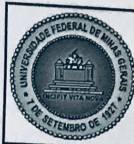
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neurite Óptica/complicações. 2. Neuromielite Óptica/diagnóstico. 3. Prognóstico. 4. Índice de Gravidade de Doença. 5. Aquaporina 4. 5. Estudos Longitudinais. 6. Dissertação Acadêmica. I. Peixoto, Marco Aurélio Lana. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WW 280

Fabiene Letícia Alves Furtado | Bibliotecária CRB-6/2745





UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À  
OFTALMOLOGIA

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Estudo do tempo de instalação da neurite óptica como fator  
preditivo de incapacidade funcional no espectro da neuromielite  
óptica.**

**JULIANA MACHADO SANTIAGO DOS SANTOS AMARAL**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração RESPOSTA INFLAMATÓRIA À AGRESSÃO TECIDUAL, linha de pesquisa Resp. Morfofunc. do Sist. Visual e Agentes Fís., Quím. e Biol..

Aprovada em 31 de janeiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Marco Aurelio Lana Peixoto - Orientador  
UFMG

Prof(a). Carlos Eduardo dos Reis Veloso  
UFMG

Prof(a). Paulo Pereira Christo  
SCBH

Prof(a). Osvaldo José Moreira do Nascimento  
UFF

Prof(a). Carlos Filipe Castilho Chiverini Chicani  
University of Southern California

Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2020.

## DEDICATÓRIA

*À Deus, meu guia e protetor*

*Aos meus pais, pelo amor incondicional*

*À minha irmã, pela cumplicidade e amizade*

*Ao meu marido, pela compreensão e apoio contínuo*

*À minha amada filha, pelo sorriso iluminado que me faz tão feliz*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por me guiar e proteger.

Ao professor Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto, pela sabedoria, dedicação, valiosos ensinamentos e oportunidades.

Ao Dr. Rodrigo Kleinpaul, responsável pelo meu primeiro contato com as doenças desmielinizantes, pelos conselhos e confiança em meu trabalho.

À equipe do CIEM, em especial Dra. Natália Talim, pelo aprendizado e cumplicidade.

Às funcionárias do CIEM Geralda, Maria de Lourdes, Karina e Sandra pelo apoio carinhoso e compreensão.

Aos pacientes do CIEM pela confiança e ensinamento.

Ao Colegiado de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia da UFMG por oferecer esta oportunidade para o meu crescimento profissional.

Ao BCTRIMS pelo apoio a minha pesquisa e inúmeras oportunidades proporcionadas.

Aos meus pais, Paulo Eduardo e Silvânia, minha irmã, Ana Cláudia, por serem a melhor família que eu poderia ter. Confiarem em mim e acreditarem nos meus sonhos desde a infância, sempre me estimulando a persistir.

Ao meu tio João Batista, por valorizar desde a escola o meu amor pelo aprendizado.

Ao meu marido Eduardo, por estar comigo desde a graduação, compreendendo, apoiando e incentivando a minha vida profissional.

A minha filha Estela, por me ensinar diariamente o que é felicidade.

## RESUMO

O espectro da neuromielite óptica (ENMO) é uma doença inflamatória e autoimune do sistema nervoso central, caracterizada na maioria dos casos por ataques ao canal da água aquaporina 4 localizado na membrana plasmática dos astrócitos. Clinicamente a doença se manifesta predominantemente por eventos recorrentes de neurite óptica (NO), mielite e sintomas de tronco encefálico, ocasionando grave incapacidade funcional. A NO ocorre como manifestação inicial do ENMO em mais de 50% dos pacientes.

Diante de uma doença imprevisível e potencialmente incapacitante como o ENMO, a definição de fatores prognósticos é de extrema valia. Neste contexto, esta tese apresenta dois estudos distintos, mas complementares.

O primeiro estudo, longitudinal observacional, intitulado *Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders*, compara o prognóstico da NO em dois diferentes tempos de sua ocorrência: (1) quando a NO ocorre como sintoma inicial do ENMO, e (2) quando a NO não ocorre como sintoma inaugural, mas apenas durante o curso da doença, posterior a seu início. O método deste primeiro estudo envolveu a avaliação de prontuários de 85 pacientes diagnosticados com ENMO e NO divididos em três grupos: um grupo em que a NO foi o sintoma inicial (grupo 1), mas sem recorrência ao longo da doença (n = 16); um grupo em que a NO não foi o sintoma de apresentação (grupo 2), mas ocorreu durante o curso da doença (n = 43); e um grupo em que a NO ocorreu tanto no início quanto durante o curso posterior da doença (n = 26) (grupo 3). As características demográficas e clínicas foram coletadas dos três grupos, além das escalas de incapacidade na última avaliação.

As escalas de incapacidade utilizadas foram *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), *Kurtzke's Visual Functional System* (KVS) e *Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale* (WONIS). Após a realização da análise de covariância que comparou os escores das escalas de incapacidade entre os três grupos considerando possíveis fatores confundidores no prognóstico, concluiu-se que os pacientes que iniciaram a doença com NO apresentaram pior prognóstico visual que os pacientes que apresentaram este sintoma no curso da doença, principalmente se houvesse havido recorrência (KVS/WONIS: group 1= 4,6/4,7, group 2= 3,2/3,2, group 3= 4,8/5,2, p= 0,009/0,005).

O segundo estudo, também de caráter longitudinal observacional, intitulado *Isolated optic neuritis at the onset of neuromyelitis optica spectrum disorders is a predictive factor of poor visual outcome*, avalia a NO como sintoma inicial do ENMO, correlacionando sua ocorrência como sintoma isolado ou como sintoma associado a outros sintomas neurológicos com o prognóstico. O método deste estudo envolveu a avaliação de 42 pacientes diagnosticados com ENMO e apresentando NO como sintoma inicial da doença. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo em que a NO ocorreu isoladamente, ou seja, não foi acompanhada de outros sintomas (n = 30), no outro grupo foram colocados os pacientes em que a NO, como sintoma inicial, ocorreu associada a outros sintomas neurológicos (n = 12). As características demográficas e clínicas foram coletadas dos dois grupos, além de escalas de incapacidade na última avaliação. As escalas utilizadas foram *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), *Kurtzke's Visual Functional System* (KVS) e *Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale* (WONIS). Após a realização da análise de covariância que comparou os escores das escalas de incapacidade entre os dois grupos considerando possíveis fatores confundidores no prognóstico, concluiu-se

que os pacientes que iniciaram a doença com NO isolada, sem outros sintomas neurológicos associados, apresentaram pior prognóstico visual que os pacientes que iniciaram a doença com NO associada a outros sintomas neurológicos (KVS/WVA: 4,93/5.20 vs 2.22/2.28,  $p = 0.013/0.017$ ).

Desta forma, os dados dos dois estudos se complementaram demonstrando que a ocorrência da NO como sintoma de apresentação do ENMO pode ser considerada como um fator de mau prognóstico visual, sobretudo se sua apresentação for isolada, sem outros sintomas neurológicos concomitantes.

**Palavras chaves:** Espectro da neuromielite óptica, neurite óptica, sintoma de apresentação, prognóstico visual.

## ABSTRACT

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a severe inflammatory disease of the central nervous system most frequently related to aquaporin 4 autoimmunity. Optic neuritis (ON) is one of the three most characteristic syndromes of NMOSD and occurs in over one half of the patients at disease onset. As NMOSD is an unpredictable and severe disease, identification of prognostic factors is of utmost importance. This thesis comprises two distinct but complementary studies.

The first study, entitled *Optic neuritis at onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders*, is a longitudinal observational study that analyzes ON at disease onset and in the course of NMOSD, correlating the time of event occurrence with prognosis. We analyzed the medical records of a cohort of 85 patients with ON in NMOSD. Patients were separated in three groups. Patients who presented ON only at disease onset (n = 16); who did not have ON at disease onset but presented it in the posterior course of the disease (n = 43); and patients who presented ON both at disease onset, and later during the course of the disease (n = 26). Demographic, clinical data and disability scores at last follow up were assessed. Expanded Disability Status Scale (EDSS), Kurtzke's Visual Functional System (KVS) and Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS) were used to measure disability. Covariance analysis considering possible confounding factors in the prognosis, showed that patients who started the disease with ON had a more severe visual outcome than patients who manifested this symptom only later on, in the course of the disease. Still more severe disability ensues relapsing ON in those patients.

The second study, *Isolated optic neuritis at the onset of neuromyelitis optica spectrum disorders is a predictive factor of poor visual outcome*, is also a longitudinal observational study that compares the outcome of NMOSD in patients with isolated ON at disease onset with that of patients whose ON at disease onset occurred in association with other neurological symptoms. We analyzed the medical records of a cohort of 42 NMOSD patients and ON at disease onset. The cohort was divided into two groups. The first group comprised 30 patients who presented isolated ON as the inaugural symptom of the disease. The second group (n = 12) comprised patients who had ON associated with other neurological symptoms at disease onset. The demographic, clinical data and disability scores at last follow up were assessed. The Expanded Disability Status Scale (EDSS), Kurtzke's Visual Functional System (KVS) and Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS) were used to measure disability. Covariance analysis considering possible confounding factors in the prognosis, showed that NMOSD patients who presented isolated ON at disease onset developed poorer outcome than those who had ON associated with other neurological symptoms as the initial manifestation of the disease.

Interestingly, the data result of the two studies are complementary suggesting that the occurrence of ON as the inaugural symptom of NMOSD predicts poor visual outcome, especially when it occurs as an isolated symptom.

**Key words:** Neuromyelitis optica spectrum disorders, optic neuritis, first symptom, visual prognosis.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Anti-AQP4</b>	Anticorpo antiaquaporina 4
<b>Anti-MOG</b>	<i>Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
<b>Anti-NMO</b>	Anticorpo antineuromielite optica
<b>AQP4</b>	Aquaporina 4
<b>CIEM</b>	Centro de Investigação em Esclerose Múltipla
<b>EDSS</b>	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>ENMO</b>	Espectro da neuromielite óptica
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IRM</b>	Imagem por ressonância magnética
<b>IPND</b>	International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis
<b>KVS</b>	<i>Kurtzke's Visual Functional System</i>
<b>MTLE</b>	Mielite transversa longitudinalmente extensa
<b>NO</b>	Neurite óptica
<b>NMOSD</b>	<i>Neuromyelitis optica spectrum disorders</i>
<b>OCT</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>ON</b>	Optic neuritis
<b>SAP</b>	Síndrome de área postrema
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>WONIS</b>	<i>Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale</i>
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Achados necessários na IRM para diagnóstico do ENMO nos pacientes AQP4-IgG soronegativos de acordo com Wingerchuk et al. (2015).....22

### **Artigo Nº 1.**

*Table 1. Demographic and clinical characteristics of NMOSD patients according to the time of occurrence of optic neuritis.....41*

*Table 2. Disability of NMOSD patients according to the time of occurrence of ON considering confounding factors.....43*

### **Artigo Nº 2.**

*Table 1. Demographic and clinical characteristics of NMOSD patients with isolated and associated ON at disease onset.....58*

*Table 2. Disability of NMOSD patients with isolated ON and associated ON at disease onset.....59*

*Table 3. Disability of NMOSD patients with isolated ON and associated ON at disease onset considering confounding factors.....60*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Organograma mostrando os critérios diagnósticos do ENMO de acordo com Wingerchuk et al. (2015).....22
- Figura 2. Imagem por ressonância magnética de encéfalo, parassagital sequência T1 com contraste mostrando captação longa do nervo óptico.....23
- Figura 3. Imagem por ressonância magnética de coluna cervical, parassagital sequência T2 mostrando lesão longitudinalmente extensa ao longo da medula cervical, axial sequência T2 mostrando padrão centromedular da lesão.....23
- Figura 4. Imagem por ressonância magnética de encéfalo parassagital sequência *fluid attenuated inversion recovery* mostrando hipersinal em área postrema.....24
- Figura 5. Imagem por ressonância magnética de encéfalo, axial sequência *fluid attenuated inversion recovery* mostrando hipersinal em porção dorsal da ponte e periaquedutal no mesencéfalo.....24
- Figura 6. Imagem por ressonância magnética de encéfalo, axial sequência *fluid attenuated inversion recovery* mostrando hipersinal em diencéfalo.....25
- Figura 7. Imagem por ressonância magnética de encéfalo, parassagital sequência *fluid attenuated inversion recovery* mostrando lesão cerebral volumosa.....25

**Artigo N° 1.**

*Figure 1. Flowchart of patients in the study.....40*

*Figure 2. Graphic representation of disability of NMOSD patients according to the time of ON occurrence.....43*

**Artigo N° 2.**

*Figure 1. Graphic representation of disability of NMOSD patients with isolated ON and associated ON as first symptom.....60*

## SUMÁRIO

1 – Considerações iniciais	17
2 – Referencial teórico	26
3 – Justificativa	30
4 – Hipóteses	31
5 – Objetivos	32
6 – Métodos	33
6.1 – Artigo 1	34
6.2 – Artigo 2	53
7 – Considerações finais	66
8 – Referências bibliográficas	68
9 – Anexos	71
9.1 – Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS)	71
9.2 – Kurtzke's Visual Functional System (KVS)	72
9.3 – Expanded Disability Status Scale (EDSS)	73
9.4 – Termo de consentimento livre esclarecido	78
9.5 – Parecer consubstanciado	79
9.6 – Comprovante de submissão artigo 1	81
9.7 – Atividades desenvolvidas durante o doutorado	82

## 1. Considerações iniciais:

O espectro da neuromielite óptica (ENMO) é uma doença inflamatória, imunomediada e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) caracterizada principalmente por ataques graves de neurite óptica (NO) e mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (Kim et al., 2015).

Os primeiros relatos de pacientes com amaurose e mielite são do início do século XIX (Kim et al., 2015), entretanto neurologistas e oftalmologistas passaram a se interessar por esta síndrome após a descrição publicada por Eugène Devic e seu aluno Fernand Gault, em 1894 (Devic, 1894). Devic descreveu o caso de uma mulher francesa de 45 anos que foi admitida no *Hôtel-Dieu*, hospital de Lyon, devido a cefaléia intensa intratável, astenia e depressão. Cerca de um mês após o início, a paciente desenvolveu amaurose, paraplegia, retenção urinária e após algumas semanas a paciente faleceu. A autópsia revelou lesão necrótica e desmielinizante se estendendo por 4 a 5 centímetros de comprimento na medula torácica baixa e lombar, além de lesão desmielinizante nos nervos ópticos. Devido à similaridade do processo patológico envolvendo os nervos ópticos e a medula espinhal, Devic denominou a síndrome de *neuro-myélite optique aiguë* (doença neuromielite óptica) (Devic, 1894). O aluno de Devic, Fernand Gault reviu em detalhes 17 casos da doença e os descreveu em sua tese "*De la neuromyélite optique aiguë*" (Gault, 1894). Em 1907, o médico turco Acchioté sugeriu o epônimo Doença de Devic (Jarius and Wildemann, 2013).

A idade de início da doença varia de 35 a 45 anos, mas a doença pode mais raramente se manifestar em crianças ou pessoas idosas. O ENMO é mais prevalente no sexo feminino, na proporção de 9:1 (Wingerchuk, 2009).

Quanto ao curso clínico, em mais de 90% dos pacientes a doença é recorrente, marcada por surtos imprevisíveis de NO, mielite ou outros sintomas como o acometimento da área postrema com surtos de soluços, náuseas e vômitos incoercíveis, assim como de outras partes do tronco encefálico com o acometimento dos núcleos dos nervos cranianos (Jarius et al., 2012). Outros sintomas possíveis, mas menos comuns consequentes ao acometimento cerebral são as crises convulsivas (Nakano et al., 2013), síndrome de encefalopatia posterior reversível (Magana et al., 2009) e meningoencefalite (Wang et al., 2013), também há relatos na literatura de casos de mielorradiculite (Takai et al., 2012). A síndrome de encefalopatia posterior reversível é caracterizada por encefalopatia manifestada por confusão mental ou alteração do nível de consciência, outros sintomas possíveis são cefaléia, convulsões e/ou sintomas visuais. As alterações radiológicas encontradas são causadas por edema vasogênico, geralmente sem infarto, que acomete preferencialmente as regiões posteriores do encéfalo (Magana et al., 2009). O diencéfalo pode ser acometido, mais raramente, causando sintomas como a narcolepsia e distúrbios endocrinológicos (Wingerchuk et al., 2015).

A NO característica do ENMO geralmente difere das outras neurites ópticas, principalmente em relação a NO apresentada pelos pacientes com esclerose múltipla (EM). No ENMO a NO é caracterizada por redução grave da acuidade visual inicial, mais frequentemente acometimento bilateral que outras doenças neurológicas, curso recorrente, baixa resposta a pulsoterapia e acúmulo de déficits visuais permanentes (Bergamaschi and Ghezzi, 2004). A lesão geralmente é longa, isto é, se estende por mais da metade do nervo óptico, comumente envolvendo a porção posterior e o quiasma óptico (Kim et al., 2015).

O acometimento medular frequentemente também é longo, a lesão se estendendo por mais de três segmentos vertebrais, geralmente de localização centromedular ou holomedular, tumefativa e associada a captação de contraste (Kim et al., 2015). Devido a este padrão de lesão, o quadro clínico se manifesta na maioria das vezes com síndrome medular completa e consequente envolvimento motor, sensitivo e esfinteriano (Bergamaschi and Ghezzi, 2004).

Não é comum haver progressão entre os surtos (Bergamaschi and Ghezzi, 2004; Wingerchuk et al., 2007b). Como descrito anteriormente, os ataques de NO e mielite costumam ser graves, com recuperação incompleta dos déficits e acúmulo rápido de incapacidade. Alguns estudos mostram que cerca de 60% dos pacientes apresentam incapacidade grave de deambulação ou amaurose em pelo menos um olho depois de 7 a 8 anos de doença (Wingerchuk et al., 1999).

Na última década houve avanços significativos em relação à compreensão do ENMO, principalmente após a descoberta do anticorpo antineuromielite óptica (anti-NMO) (Lennon et al., 2004) e consequentemente do antígeno aquaporina 4 (AQP4) por Lennon et al., em 2005 (Lennon et al., 2005). A AQP4 é uma proteína que tem função de canal de água, e se expressa nos podócitos dos astrócitos, altamente presente em todo o SNC. Existe maior concentração deste canal nos nervos ópticos e na medula espinhal, o que explica a predileção da doença por estes alvos. O anti-NMO se liga ao antígeno AQP4 causando dano celular e consequente inflamação, desmielinização e nos processos mais graves, há necrose da área acometida. Cerca de 80% dos pacientes com ENMO apresentam o anticorpo antiaquaporina 4 (anti-AQP4) positivo no soro (Lennon et al., 2005).

A descoberta deste marcador possibilitou diferenciar o ENMO de várias outras doenças, dentre elas a EM. Por muito tempo considerada uma variante da



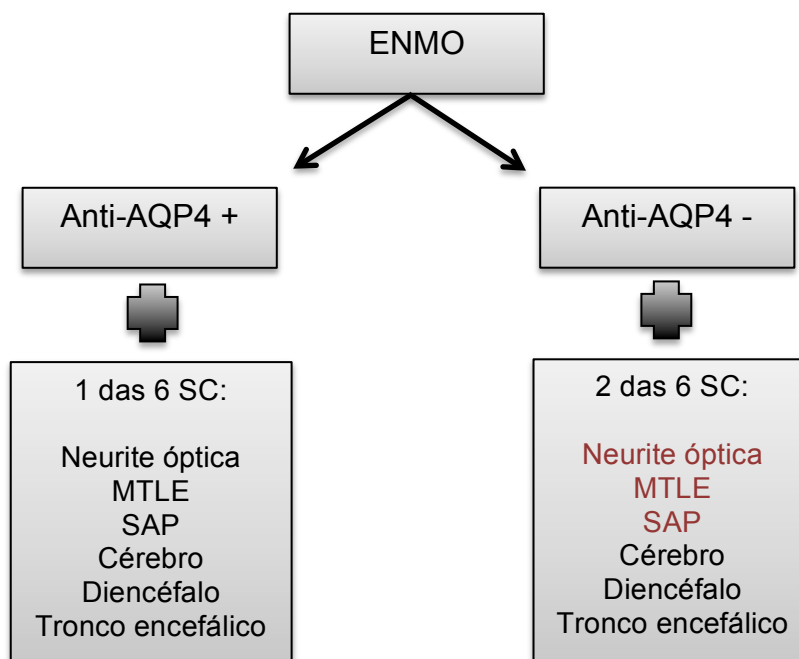
EM, o ENMO é atualmente considerada uma entidade nosológica independente, que pode ser diferenciada da EM em bases epidemiológicas, imunopatológicas, clínicas, de imagem, assim como de resposta às medidas terapêuticas (Wingerchuk et al., 2006). Além disso, a partir deste marco na história da doença, se tornou evidente que o ENMO também se caracterizava pelo acometimento de outras partes do SNC e não apenas do nervo óptico e da medula espinhal, como descrito por Devic. Por este motivo, em 2007 foi introduzido o termo *espectro de neuromielite óptica* que consistia nas seguintes condições: neuromielite óptica definida pelos critérios diagnósticos de Wingerchuck, 2006 (Wingerchuk et al., 2006); formas limitadas de neuromielite óptica (mielite longitudinalmente extensa isolada ou recorrente associada a soropositividade do anticorpo anti-AQP4, e neurite óptica recorrente ou simultânea bilateral associada a soropositividade do anticorpo anti-AQP4); forma asiática óptico-espinhal da esclerose múltipla; neurite óptica ou mielite longitudinalmente extensa associada a doenças sistêmicas autoimunes; neurite óptica ou mielite associada a lesões de IRM do encéfalo típicas de neuromielite óptica (lesões hipotalâmicas, do corpo caloso, periventriculares ou de tronco encefálico) (Wingerchuk et al., 2007a).

Entretanto, a partir da última atualização dos critérios diagnósticos estabelecidos pelo *Painel Internacional para Diagnóstico de Neuromielite Óptica (IPND)* (Wingerchuk et al., 2015), todos os pacientes que satisfazem os critérios estabelecidos nesta ocasião passaram a ser considerados como portadores do ENMO. O IPND definiu seis síndromes clínicas como centrais ou cardinais no ENMO: (1) a NO; (2) a MTLE; (3) a síndrome de área postrema (SAP); (4) a síndrome de tronco encefálico; (5) a síndrome diencefálica; e (6) a síndrome cerebral. Assim, o diagnóstico da doença seria estabelecido na presença de uma

das seis síndromes clínicas centrais associada à detecção do anticorpo anti-AQP4 no soro. Nos casos em que o exame não estivesse disponível ou fosse negativo, o diagnóstico seria estabelecido pela presença de duas das seis síndromes clínicas centrais, sendo pelo menos uma delas NO, MTLE ou SAP (Figura 1). Nesses casos, também são necessários achados sugestivos da doença nos exames de imagem por ressonância nuclear magnética (IRM) corroborando os sintomas (Tabela 1) (Wingerchuk et al., 2015).

Apesar dos avanços com a descoberta do anticorpo anti-AQP4 e a evolução dos critérios diagnósticos, o ENMO ainda é uma doença misteriosa, principalmente em relação a sua evolução clínica e fatores preditivos de incapacidade.

**Figura 1. Critérios diagnósticos do espectro da neuromielite óptica (ENMO) - Wingerchuk et al. (2015)**



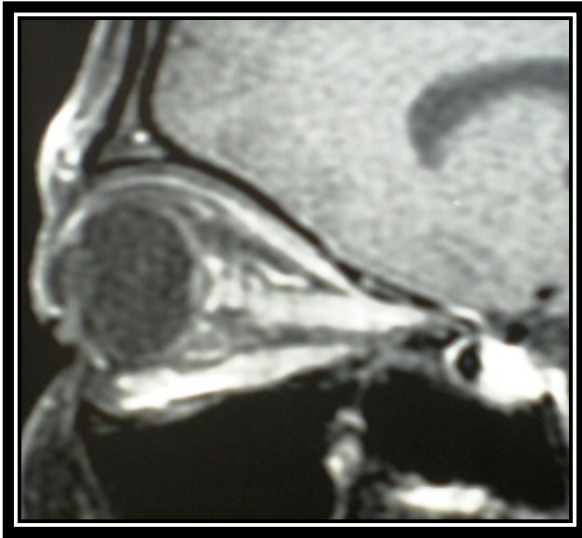
SC: síndromes clínicas; Anti-AQP4: anticorpo antiaquaporina 4; MTLE: mielite transversa longitudinalmente extensa; SAP: síndrome de área postrema.

\* Os itens em vermelho representam as síndromes clínicas obrigatórias.

**Tabela 1. Achados necessários na IRM para diagnóstico do ENMO nos pacientes anti - AQP4 negativos - Wingerchuk et al. (2015)**

Síndrome Clínica	Achado correspondente na IRM
1. Neurite óptica	IRM de encéfalo normal ou com lesões inespecíficas ou lesão do nervo óptico maior que metade do comprimento total ou acometendo o quiasma óptico. Figura 2.
2. Mielite	IRM mostrando lesão ou atrofia da medula espinhal se estendendo por mais de três segmentos vertebrais contínuos. Figura 3.
3. Síndrome de área postrema	IRM com lesão em porção dorsal do bulbo ou em área postrema. Figura 4.
4. Síndrome de tronco encefálico	IRM com lesão em área periepéndimal do tronco cerebral. Figura 5.
5. Síndrome diencefálica ou narcolepsia	IRM com lesões diencefálicas típicas de ENMO. Figura 6.
6. Síndrome cerebral	IRM com lesões cerebrais típicas de ENMO. Figura 7.

**Figura 2.**



Arquivo Prof. M.A. Lana

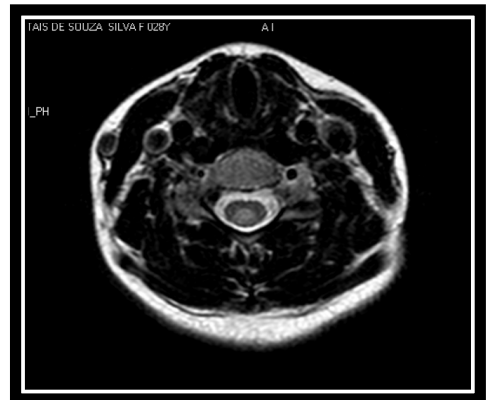
IRM parassagital seqüência T1 com contraste mostrando captação de contraste ao longo do nervo óptico.

**Figura 3.**

a)



b)



Arquivo Prof. M.A. Lana

a) IRM parassagital seqüência T2 mostrando imagem hiperintensa que se estende da transição bulbo medular a C5. b) Corte axial mostrando lesão centromedular.

Figura 4.

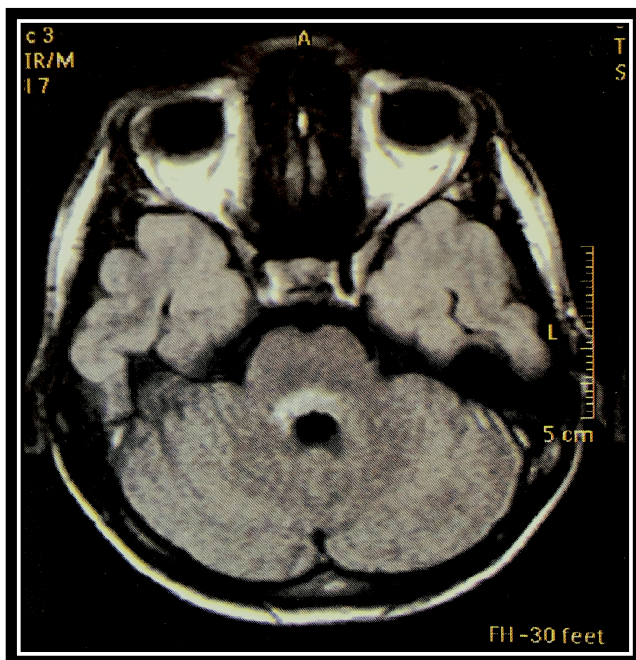


Arquivo Prof. M.A. Lana

IRM parassagital seqüência FLAIR mostrando imagem hiperintensa em área postrema.

Figura 5.

a)



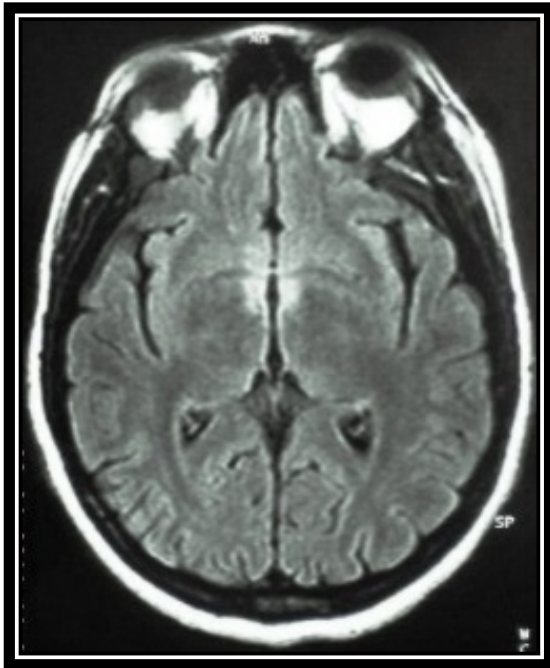
b)



Arquivo Prof. M.A. Lana

a) IRM axial seqüência FLAIR mostrando imagem hiperintensa em região dorsal da ponte. b) IRM axial seqüência FLAIR mostrando imagem hiperintensa em região periaquedutal.

**Figura 6.**



Arquivo Prof. M.A. Lana

IRM axial sequência FLAIR mostrando imagem hiperintensa em região do diencéfalo.

**Figura 7.**



Arquivo Prof. M.A. Lana

IRM parassagital sequência FLAIR mostrando imagem hiperintensa volumosa em hemisfério cerebral.

## 2. Referencial teórico

Os pacientes com ENMO geralmente apresentam doença grave com desenvolvimento precoce de incapacidade. Uma minoria se caracteriza por um fenótipo marcado por bom prognóstico sem acumular déficits neurológicos significativos apesar de muitos anos de doença (Collongues et al., 2011). Os fatores exatos determinantes desta heterogeneidade não estão definidos e a variabilidade do curso da doença se torna um desafio para a condução dos casos e definição do tratamento.

As várias séries publicadas demonstram que a NO é um dos principais sintomas do ENMO, principalmente como sintoma inicial da doença. Em um estudo brasileiro prévio a NO foi o sintoma de apresentação em 53,3% dos pacientes, sendo predominantemente unilateral e não associada a outros sintomas (Papais-Alvarenga et al., 2008). Outra série brasileira, mostra que 84,3% dos pacientes com ENMO apresentaram NO em algum momento da doença (Fragoso et al., 2019).

Além da alta frequência, a NO se caracteriza por ser grave e potencialmente incapacitante (Nakamura et al., 2010).

Piccolo et al. avaliaram pacientes encaminhados para um centro de referência em ENMO com NO atípica isolada como sintoma de apresentação e constataram que os pacientes com anticorpo anti-AQP4 positivo apresentaram um pior prognóstico visual em relação aos soronegativos. Entretanto, este último grupo englobou um perfil de diagnósticos diferentes como pacientes com EM ou positividade para o anticorpo antiglicoproteína da mielina do oligodendrócito (anti-MOG). Os dados destes estudos demonstram que pacientes com ENMO apresentam prognóstico visual pior que o de outras doenças que também acometem

o nervo óptico (Piccolo et al., 2016). No entanto, não se pode inferir sobre o impacto do anticorpo no prognóstico visual de pacientes com ENMO. Não foi observada diferença do prognóstico visual entre pacientes com ENMO soropositivos quando comparados aos soronegativos (Jarius et al., 2012).

Lesões extensas no nervo óptico em pacientes com ENMO, em fase aguda, se correlacionam com maior perda visual, sendo um forte fator preditivo de incapacidade visual, principalmente se a lesão acomete as porções intraorbitária e intracanalicular do nervo óptico. Além disso, neste estudo, a idade de apresentação da NO e os achados à tomografia de coerência óptica (OCT) na fase crônica também se correlacionaram com o prognóstico visual (Akaishi et al., 2016). Contrariando dados prévios (Kitley et al., 2012), o estudo também demonstrou que os pacientes mais jovens com NO tem melhor prognóstico visual. Em relação a OCT na fase crônica, a redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina nos quadrantes superior e inferior tiveram correlação com a intensidade do dano visual irreversível (Akaishi et al., 2016).

Um outro estudo com 102 pacientes com ENMO e soropositivos para o anticorpo anti-AQP4 demonstrou que pacientes do sexo masculino tem melhor prognóstico visual. Os homens apresentaram, em relação às mulheres, menor frequência de NO como sintoma inicial da doença, menor número de ataques de NO por ano, e menor latência relativa do potencial P100 no exame de potencial evocado visual (Kim et al., 2017).

A OCT pode também fornecer informações com valor preditivo quanto à função visual em pacientes com ENMO. Um estudo de 35 olhos de 18 pacientes com ENMO demonstrou que a espessura da camada de fibras nervosas da retina se correlaciona negativamente com o número de ataques de NO e com a função visual



(Nakamura et al., 2010).

O valor preditivo da ocorrência da NO como sintoma inaugural do ENMO tem sido estudado. Kitley et al. avaliaram 106 pacientes soropositivos para o anti-AQP4 provenientes do Reino Unido e do Japão. Estes autores demonstraram que a NO como sintoma inicial do ENMO foi associada a pior prognóstico visual na última avaliação. No entanto, neste estudo, o prognóstico visual relacionado à NO como sintoma de apresentação foi comparado ao de outras síndromes de apresentação do ENMO que não causam dano visual. Possíveis fatores confundidores também não foram analisados. Este estudo, também demonstrou que pacientes mais jovens e de origem afro-caribenha apresentam risco maior de incapacidade visual (Kitley et al., 2012). Resultados semelhantes foram encontrados em artigo recente publicado por Palace et al. que encontraram maior risco de amaurose em pacientes do sexo feminino, de origem Africana, com menos de 35 anos de idade e que iniciaram a doença com NO (Palace et al., 2019). Assim como no estudo de Kitley et al. (Kitley et al., 2012) neste trabalho a NO é comparada a outras síndromes clínicas como sintoma de apresentação, que não afetam a visão. Além disso, possíveis fatores confundidores, tais como o número de ataques de NO no período de seguimento dos pacientes, não foram considerados.

A influência do momento da ocorrência da NO sobre a incapacidade neurológica e a incapacidade visual no ENMO é ainda desconhecida. Também, ainda não há estudos que avaliam se a NO isolada e a NO associada a outros sintomas neurológicos, como sintomas de apresentação do ENMO, diferem em suas propriedades preditivas de incapacidade neurológica e visual.

Fatores preditivos de incapacidade podem ser de grande valia no seguimento dos pacientes e, principalmente para decisões terapêuticas. Diante de uma doença

grave e incapacitante, que acomete também uma população jovem e produtiva, dados que apontam para um possível mau prognóstico, com aumento do risco de maior incapacidade neurológica e visual, podem ser determinantes para a instituição de terapia mais efetiva durante os ataques agudos da doença e na profilaxia de suas recorrências. Considerando o Brasil, onde o acesso aos biomarcadores é dificultado por sua disponibilidade limitada e por seu alto custo, o conhecimento de fatores prognósticos clínicos se torna ainda mais importante.

### **3. Justificativa**

A justificativa do presente trabalho é procurar determinar se o momento de ocorrência da NO (se como sintoma inicial da doença, ou se ocorrendo no curso da doença já estabelecida, posteriormente à sua abertura) em pacientes com ENMO exerce influência no desenvolvimento de incapacidade neurológica e visual residual. O momento de ocorrência da NO poderia ser fator preditivo de melhor ou pior prognóstico da doença. O conhecimento advindo deste estudo pode ter importância na estratégia de acompanhamento clínico e de planejamento terapêutico pela escolha de medicamentos para uma doença mais incapacitante ou menos grave.

Diante de uma doença de evolução imprevisível e alta morbidade, a determinação de características clínicas que sinalizam quanto ao risco de maior ou menor incapacidade futura, pode ter grande impacto na instituição de medidas terapêuticas na fase aguda da doença e na profilaxia de suas recorrências.

No Brasil, onde o acesso a biomarcadores é dificultado pelo custo e disponibilidade mais restrita, estudos clínicos que possam definir características preditivas do prognóstico se revestem ainda de maior valor.

#### **4. Hipóteses**

O acompanhamento clínico dos pacientes portadores do ENMO, no Centro de Investigação em Esclerose Múltipla da Universidade Federal de Minas Gerais (CIEM - UFMG) despertou a suspeita de que, ao contrário do que é estabelecido para a EM, pacientes com o ENMO que apresentam NO como sintoma inaugural da doença desenvolvem maior incapacidade funcional neurológica e visual permanente.

Foram formuladas, então, as seguintes hipóteses:

a) O diferente momento de instalação da NO, se como sintoma de abertura do ENMO, ou se ocorrendo durante o curso da doença, após o seu início, pode influenciar o risco de desenvolvimento de incapacidade funcional neurológica e visual permanente. Este conhecimento pode ter impacto no acompanhamento e nas decisões terapêuticas diante de uma doença grave, incapacitante e imprevisível como o ENMO.

b) As características da NO como sintoma inicial do ENMO, ou seja, se a NO ocorre isoladamente ou em associação a outros sintomas neurológicos, influenciam diferentemente o risco de desenvolvimento de incapacidade funcional neurológica e visual permanente. O ataque inicial do ENMO, se unifocal (apenas com a NO), ou multifocal (NO associada a outros sintomas neurológicos) pode ter diferente influência no processo inflamatório imunomediado, ocasionando diferente grau de incapacidade neurológica e visual permanente.

## **5. Objetivos**

Este estudo tem os seguintes objetivos específicos:

### **Primários:**

a) Avaliar se o momento de ocorrência da NO no ENMO, ou seja, se a NO ocorre como manifestação inicial da doença, ou se ocorre no curso do ENMO já instalado, é fator de risco para o desenvolvimento de incapacidade funcional neurológica e visual permanente.

b) Avaliar se a NO como sintoma inicial do ENMO, se ocorrendo isoladamente, ou se ocorrendo em associação a outros sintomas neurológicos característicos do ENMO (sintomas de mielite, ou de envolvimento da área postrema, do tronco encefálico, do diencefalo ou do cérebro) tem diferente influência no risco de desenvolvimento de incapacidade funcional neurológica e visual permanente.

### **Secundários:**

c) Comparar as características clínicas e demográficas dos pacientes com ENMO em que a NO ocorreu como sintoma inicial com as dos pacientes em que a NO ocorreu no curso da doença já estabelecida.

d) Comparar as características clínicas e demográficas dos pacientes com NO como sintoma inicial isolado da ENMO, com as dos pacientes com NO como sintoma inicial associado a outros sintomas neurológicos característicos da doença.

## 6. Método

Os métodos, os resultados e discussão deste trabalho de Tese de Doutorado estão descritos nos dois artigos científicos abaixo intitulados, preparados para publicação em periódicos médicos especializados. Os artigos são:

### **Artigo Nº 1.**

Título: *Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders.* **(Submetido para publicação)**

### **Artigo Nº 2.**

Título: *Isolated optic neuritis at the onset of neuromyelitis optica spectrum disorders is a predictive factor of poor visual outcome.*

## 5.1. Artigo N° 1.

### **Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders.**

Juliana Santiago, Natália Talim, Rodrigo Kleinpaul, Marco A. Lana-Peixoto on behalf of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

CIEM MS Research Center, Federal University of Minas Gerais Medical School, Belo Horizonte, MG, Brazil

#### **Highlights**

- Patients with NMOSD and optic neuritis have severe sustained disability.
- Time of occurrence of optic neuritis in NMOSD patients influences visual outcome.
- Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in NMOSD.
- Disability is still more severe in patients with optic neuritis as a presenting and relapsing symptom of NMOSD.

#### **Abstract**

**Introduction:** Optic neuritis (ON) in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) may occur at the onset of the disease, during relapse attacks, or both. It is well known that ON in NMOSD may cause permanent visual disability, but the influence of the time of its occurrence has not been investigated.

**Objective:** We evaluated the effect of the time of ON occurrence on visual outcome in a cohort of NMOSD patients.

**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of NMOSD patients with ON who met the 2015 International consensus criteria for NMOSD diagnosis. We assessed demographic and clinical data, the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and visual disability according to the scores of the Kurtzke Visual Function Scale (KVS) and Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS). We divided patients into three groups according to the time of ON occurrence: (1) ON at disease onset; (2) ON exclusively in relapse attacks; and (3) ON at both disease onset and in relapse attacks.

**Results:** Out of 187 patients with suspected NMOSD, 85 (42.4%) met the inclusion criteria. ON occurred exclusively at the disease onset in 16 (18.8%) patients, exclusively in relapse attacks in 43 (50.6%) patients, and at both the onset and in relapse attacks in 26 (30.6%) patients. There was no significant difference in the EDSS scores of the groups. In comparison with patients with ON exclusively occurring during relapse attacks, patients with ON at disease onset had higher KVS scores ( $p = 0.009$ ) and WONIS scores ( $p = 0.005$ ). Patients with ON at both onset and in relapses had a larger number of ON attacks and NMOSD relapses, as well as the poorest visual outcome.

**Conclusions:** ON at disease onset is a predictive factor for poor visual outcome in NMOSD patients.

**Keywords:** Neuromyelitis optica spectrum disorders, optic neuritis, time of occurrence, visual outcome.



## 1. Introduction

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a severe inflammatory disease of the central nervous system (CNS) most frequently related to aquaporin 4 autoimmunity (Wingerchuk et al., 2015). The disease is characterized by relapse attacks of transverse myelitis, optic neuritis (ON), area postrema syndrome (APS), and brainstem symptoms, although diencephalic and encephalopathic symptoms may also occur (Wingerchuk et al., 2015; Kim et al., 2010; Kremer et al., 2014). Optic neuritis occurs in over 60% of the seropositive patients, and is the inaugural symptom in more than 45% of them. (Kitley et al., 2012; Jarius et al., 2012). In 11% of the patients, ON occurs in association with AQP4-IgG seropositive status as the only clinical manifestation of NMOSD (Kitley et al., 2012)

Most ON attacks are characterized by severe loss of vision, gadolinium-enhancing extensive lesion in the optic nerve on MRI, and poor visual outcome (Merle et al., 2007; Weinshenker, 2007). Sixty percent of the patients develop amaurosis in at least one eye or disability to walk seven to eight years after the onset of the disease (Wingerchuk et al., 2006). Complete visual loss has been found in 40% of cases (Wingerchuk et al., 1999).

Previous articles have shown that some demographic and clinical characteristics of NMOSD, as well as AQP4-IgG positive serostatus, are predictors of the outcome in NMOSD (Kitley et al., 2012; Kim et al., 2018; Kim et al., 2017; Kim et al., 2017; Akman-Demir et al., 2011). At disease onset, patients with ON have been found to have poor visual outcome (Kitley et al., 2012), but studies have not addressed the relative influence on sustained disability of the time of development of ON – i.e., either at disease onset or as a relapse manifestation during the course of

the disease. Thus, we report our observations on the outcome in a cohort of NMOSD patients according to the time of occurrence of ON. These findings may help clinicians to better design therapeutic strategies.

## 2. Methods

This study was approved by the Federal University of Minas Gerais Research Ethics Committee. All patients provided written consent for the use of their medical records for research purposes. All data were accessed anonymously.

We reviewed the medical records of patients who had a suspected diagnosis of NMOSD and were seen at the CIEM MS Research Center from 2000 to August 2018. The demographic and clinical data were transcribed in the *Brazilian Database on Neuromyelitis Optica* (NMO-DBr, version 2.0) (Lana-Peixoto et al., 2011). Patients were included if they met the 2015 International Panel NMO Diagnostic criteria for NMOSD (Wingerchuk et al., 2015) and presented a history of ON. Patients were excluded if they had previous ocular diseases that could interfere with the scores of the disability scales or incomplete data in medical records.

We evaluated the following factors: age at disease onset, gender, race, presenting symptom, age at last follow-up, number of optic neuritis attacks, total number of attacks, AQP4-IgG serostatus, history of MS or NMOSD prophylactic treatment, interval between disease onset and onset of treatment, and disability scales at last follow-up. We used Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS), Kurtzke's Visual Functional System (KVS) scale, and Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS) (Kurtzke, 1983; Wingerchuk et al., 1999) as measures of sustained disability.

To compare the effect of the time of ON development on sustained disability in NMOSD patients, we divided the cohort into three groups. In Group 1, patients had ON exclusively at disease onset, while in Group 2, ON occurred exclusively during relapse events in the course of the disease. In Group 3, patients developed ON at both the disease onset and during a relapse event. Possible confounding factors were adjusted to compare disability rates between groups.

### *2.1 Statistical methods*

Quantitative data were described by the mean and standard deviation. When distributional assumptions were in doubt, we used the medians, percentiles, and ranges. Unadjusted comparisons among groups were conducted using one-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test, followed by their comparison when needed. Categorical data were presented as counts and percentages and compared using chi-squared or Fisher's exact test in cases of expected frequency less than 5.

The values of EDSS, KVS, and WONIS were compared among the three groups while adjusting for the effect of several potential confounding factors using an analysis of covariance model. The results were presented as the mean  $\pm$  standard error, and statistically significant pairwise differences were found by post-hoc procedures. All p-values  $\leq 0.05$  were deemed statistically significant. Data were analyzed using the software IBM-SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 3. Results

The study cohort consisted of 85 out of 187 patients with suspected NMOSD who met the inclusion criteria. Optic neuritis was a presentation symptom in 42 (49.4%) NMOSD patients. It occurred exclusively at disease onset in 16 (18,8%) patients (Group 1) and at both disease onset and as a relapse symptom in 26 (30,6%) patients (Group 3). Forty-three (50.6%) patients developed ON exclusively during relapses (Group 2) (Figure 1).

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the cohort. There were 70 females and 15 males (4.7:1.0 ratio) who were evenly distributed among the groups. People of mixed race were predominantly found in Group 1 whereas Whites were mostly found in Group 2. There were only two Asian patients in the entire cohort. The median age at disease onset was 29 (range 5 - 58) years, and the median time from disease onset to the last follow-up was 96 (range 9 - 360) months. The median time from the last ON attack to the last follow-up was 84 (range 9 - 360) months.

Optic neuritis presented as an isolated symptom at disease onset in 30 (71.4%) patients and in association with other core NMOSD symptoms in 12 (28.6%) patients. Isolated ON occurred in 10 (62.5%) out of 16 patients in Group 1 and 20 (76.9%) out of 26 patients in Group 3. All six patients in Group 1 with associated ON presented transverse myelitis, and two (33.3%) of them presented brainstem symptoms as well. In Group 3, all six patients with associated ON also had transverse myelitis.

The number of relapses in the entire cohort ranged from 1 to 32 (median 4), whereas the number of relapsing ON attacks ranged from 1 to 8 (median 2). The

time interval between the onset of disease and treatment ranged from less than one month to 324 months (median 24 months). Patients in Group 1 started treatment earlier than those in other groups ( $p = 0.039$ ). Fifteen patients had already used immunomodulatory or immunosuppressive drugs for MS treatment. A search for serum AQP4-IgG was performed on 75 patients and yielded a positive result in 46 (61%) patients. The groups did not significantly differ in regard to the number of patients with AQP4-IgG seropositive status ( $p = 0.901$ )

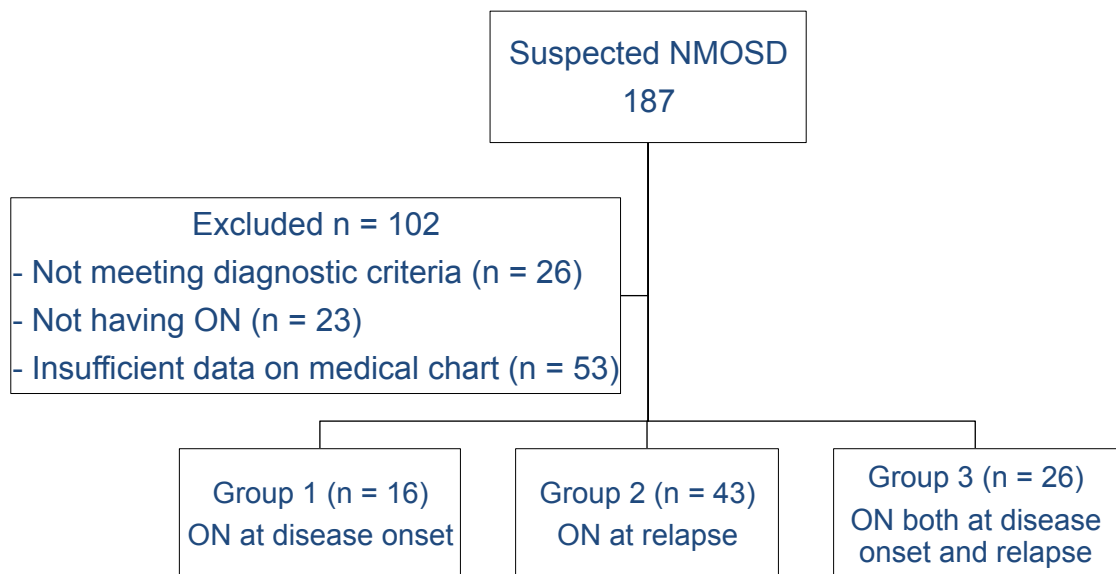


Figure 1. Flowchart of patients in the study.

Tabela 1. Demographic and clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders according to the time of occurrence of optic neuritis.

Characteristics	Group 1 n = 16	Group 2 n = 43	Group 3 n = 26	p
Age at onset, years	30 (5 – 68)	29 (8 – 55)	31 (6 – 66)	0.627
Sex, female, n (%)	13 (81.3)	37 (86)	20 (76.9)	0.603
Race, n (%)				0.366
Whites	4 (25.0)	20 (46.5)	10 (38.5)	
Blacks	4 (25.0)	10 (23.3)	4 (15.4)	
Mixed race	8 (50.0)	11 (25.6)	12 (46.2)	
Asians	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	
Age at last follow-up, years	40.5 (16 – 73)	36 (17 – 76)	43.5 (10– 82)	0.520
Disease duration, months	65 (9 – 279)	84 (16 – 360)	114 (18 – 263)	0.282
Time from first ON to last follow-up, months	65 (9 – 279)	60 (10 – 360)	114 (18 – 263)	0.067
Number of ON attacks	1 <sup>a</sup> (1 – 1)	1 <sup>b</sup> (1 – 7)	2 <sup>c</sup> (2 – 8)	<0,001
Annualized relapse rate of ON	0 <sup>a</sup>	0.11 <sup>b</sup>	0.22 <sup>c</sup>	<0,001
Number of NMOSD attacks	3 <sup>a</sup> (1 – 32)	4 <sup>b</sup> (2 – 12)	5 <sup>b</sup> (3 – 13)	0.008
NMOSD annualized relapse rate	0.51	0.43	0.43	0.590
Time from disease onset to treatment, months	11 <sup>a</sup> (0 – 249)	24 <sup>b</sup> (0 – 324)	45 <sup>b</sup> (2 – 240)	0.039
Previous MS treatment, n (%)	1 (6.3)	9 (20.9)	5 (19.2)	0.447
Positive AQP4-IgG serostatus, n (%)	7/13 (53.8)	24/38 (63.2)	15/24 (62.5)	0.901

Data are presented as counts (%) or median (range: minimum – maximum). Group 1: patients with ON exclusively at disease onset; Group 2: patients with ON exclusively in the course of the disease; Group 3: patients with ON both at disease onset and course. ON: optic neuritis; MS: multiple sclerosis; AQP4: aquaporin-4. Non-coincident index letters represent statistically significant differences from post hoc procedure ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.1. Disability

ON in NMOSD patients caused severe disability according to the EDSS (mean  $\pm$  SD 5.16  $\pm$  1.18), KVS (mean  $\pm$  SD 3.98  $\pm$  2.20), and WONIS (mean  $\pm$  SD 4.17  $\pm$  2.50). At the last follow-up, the mean EDSS scores were not different in Group 1 (mean  $\pm$  SD 5.0  $\pm$  2.1), Group 2 (mean  $\pm$  SD 4.9  $\pm$  2.4), and Group 3 (mean  $\pm$  SD 5.6  $\pm$  1.8) ( $p = 0.404$ ), but the groups scored differently when specific instruments of visual disability measurements were employed.

The mean KVS scores were 4.1  $\pm$  2.2 for Group 1, 3.4  $\pm$  2.4 for Group 2, and 4.9  $\pm$  1.4 for Group 3 ( $p = 0.015$ ), whereas the WONIS scores were 4.1  $\pm$  2.5, 3.5  $\pm$  2.6, and 5.3  $\pm$  2.0 ( $p = 0.013$ ), respectively. After adjusting for the effects of potential confounding factors such as gender, race, disease duration, number of optic neuritis attacks, total number of attacks, time to start prophylactic treatment, and aquaporin 4-IgG serostatus, we still found striking differences between the groups (Table 2 and Figure 2).

Potential confounding factors with the effect on EDSS and KVS included AQP4-IgG serostatus and race. Compared with AQP4-seronegative patients, seropositive patients had mean EDSS scores of 5.6  $\pm$  0.4 vs. 4.6  $\pm$  0.3 ( $p = 0.051$ ) and mean KVS scores of 4.7  $\pm$  0.3 vs. 3.4  $\pm$  0.4 ( $p = 0.013$ ). Whites had a mean EDSS score of 4.7  $\pm$  0.3, and non-Whites had a mean score of 3.4  $\pm$  0.4 ( $p = 0.013$ ). The mean KVS scores were 4.7  $\pm$  0.4 vs. 3.6  $\pm$  0.3 ( $p = 0.032$ ), respectively. The time interval until starting prophylactic treatment had an effect on the EDSS, with each month of delay increasing the score by 0.011. The WONIS was worse in AQP4-IgG seropositive patients than in seronegative patients (means  $\pm$  SD of 5.08  $\pm$  0.4 vs. 3.3  $\pm$  0.4;  $p = 0.002$ ).

Table 2. Disability of NMOSD patients according to the time of occurrence of ON considering confounding factors.

Scales	Group 1	Group 2	Group 3	p*
EDSS	n = 12 5.4 ± 0.6	n = 34 4.8 ± 0.4	n = 22 5.6 ± 0.5	0.352
KVS	n = 13 4.6 ± 0.6 <sup>a</sup>	n = 34 3.2 ± 0.3 <sup>b</sup>	n = 22 4.8 ± 0.4 <sup>a</sup>	0.009
WONIS	4.7 ± 0.7 <sup>a</sup>	3.2 ± 0.4 <sup>b</sup>	5.2 ± 0.5 <sup>a</sup>	0.005

Data are presented as mean ± standard error. Group 1 = patients with ON exclusively at disease onset; Group 2 = patients with ON exclusively in the course of the disease; Group 3 = patients with ON both at disease onset and course. ON = optic neuritis; EDSS = Expanded Disability Status Scale; KVS = Kurtzke's Visual Functional System; WONIS = Wingerchuk's optic nerve impairment scale. Different index letters represent statistically significant differences from the post hoc procedure ( $P \leq 0.05$ ). Statistical significance was obtained in a covariance analysis model including the factors group, disease duration, total number of attacks, total number of optic neuritis, gender, race, aquaporin-4 status, and time from onset to treatment.

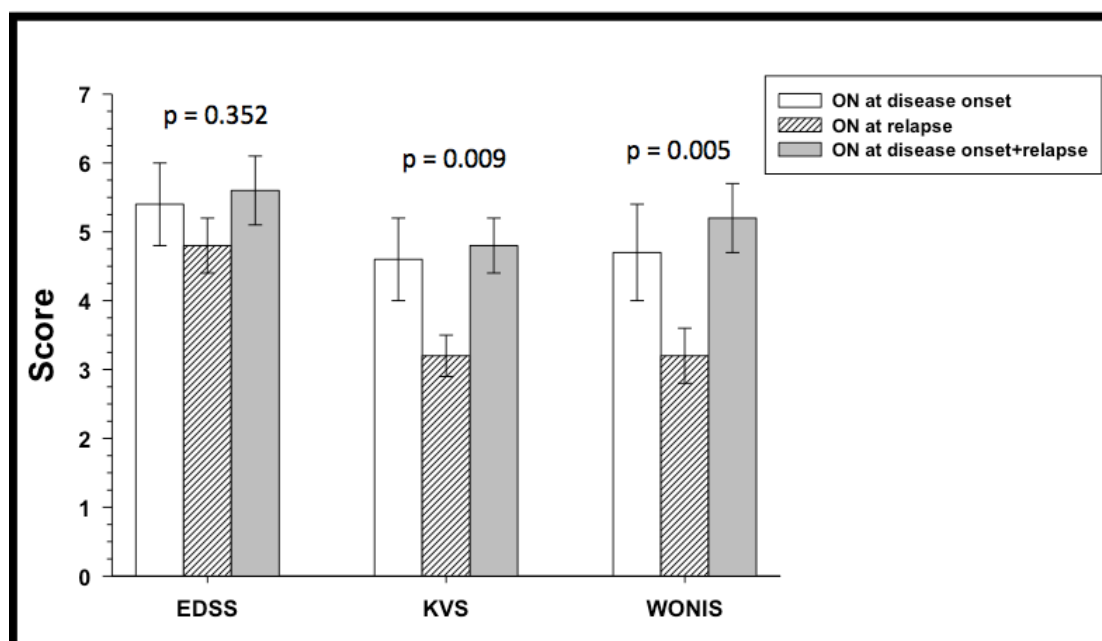


Figure 2. Disability scores of NMOSD patients according to time of ON occurrence. ON = optic neuritis. EDSS = Expanded disability status scale. KVS = Kurtzke's visual function scale. WONIS = Wingerchuk optic nerve impairment scale.



## 4. Discussion

NMOSD is most commonly a severe disease marked by unpredictable events of neurological deficits. Optic neuritis is one of its cardinal symptoms and an important cause of disability at both the presentation of the disease and during relapses (Jarius et al., 2012). Furthermore, patients presenting with ON have a higher probability of developing NMO over time than those presenting with LETM (Kitley et al., 2012).

Many studies have defined the demographic and clinical aspects of the disease (Wingerchuk et al., 1999; Collongues et al., 2010; Asgari et al., 2011; ZhangBao et al., 2017), whereas others have addressed the outcomes (Kitley et al., 2012; Kim et al., 2018; Kim et al., 2017). Only a few studies have focused on factors that may influence visual outcome (Lin et al., 2017; Akaishi et al., 2016; Nakamura et al., 2010). A previous study showed that factors related to poor visual outcome include ON at presentation, male gender, Afro-Caribbean ethnicity, ON at a young age, and more severe onset relapse (Kitley et al., 2012). Our findings are consistent with the observation of poor visual outcome in NMOSD, especially among patients with presenting ON. In contrast, we found that Whites had higher EDSS and KVS scores than non-Whites, whereas other investigators have suggested that race is not an independent predictor of severe motor or visual disabilities (Kim et al., 2018).

The determination of race is a difficult and sensitive matter in Brazil as race is usually self-reported. In some regions, most of the population are brown-skinned, but genetic studies show that European genes predominate in all Brazilian regions (Pena et al., 2011). We did not find a significant influence of gender or age on outcome. This is in opposition to previous observations of a series of AQP4-IgG

seropositive patients, which showed that male gender is less commonly associated with ON at disease onset, fewer ON relapses in the follow-up period, and a shorter P100 latency in visual evoked potential testing (Kim et al., 2017).

We found that AQP4-IgG seropositive patients had poorer scores on the EDSS, KVS, and WONIS than seronegative patients. This is in agreement with the vast majority of studies (Chan et al., 2009; Cossburn et al., 2012; Jiao et al., 2013; Marignier et al., 2013; Liu et al., 2014; Lin et al., 2014; Yang et al., 2014; Absoud et al., 2015), as demonstrated by a recent meta-analysis (Lin et al., 2017). However, a comparative analysis between positive and negative AQP4-IgG serostatus in 175 patients found no difference in regard to visual outcome (Jarius et al., 2012).

Distinctly from previous articles that addressed outcomes in NMOSD patients, the present study assesses the influence of time of occurrence of ON on sustained disability. We observed that the time of ON occurrence in NMOSD does not significantly affect the EDSS score. On the other hand, ON as the inaugural symptom of NMOSD predicted poorer visual outcome than ON occurring exclusively in one or more relapse attacks of the disease.

Patients with ON as both a presenting and relapsing symptom had the poorest visual outcome, suggesting an additive effect of both times of its occurrence. Conversely, patients who presented ON exclusively in one or more relapse attacks in the course of the disease had the most favorable visual outcome. It is well-known that a higher number of ON relapses correlates with more severe visual disability (Nakamura et al., 2010). The stronger effect of ON at disease onset as a factor of poor visual outcome is clearly demonstrated by the higher scores on disability scales found in this group of patients as compared with those who had ON exclusively as a relapse symptom, independently of the number of ON attacks in the

course of the disease.

The impact of ON as a presenting symptom on visual outcome is still more evident in the multivariate analysis when other potential confounding factors are considered. Interestingly, our findings in NMOSD patients are in opposition to the more favorable outcome in MS patients with ON as the presenting symptom of the disease observed by some investigators (Weinshenker, 2007). This is further evidence of the more severe outcome of NMOSD as compared with MS (Lennon et al., 2004; Fernandes et al., 2012; Green and Cree, 2009; Beck et al., 1992).

This study has some limitations. The first is its retrospective nature. However, for obvious reasons, the majority of outcome studies on rare diseases have a retrospective approach. Another limitation is the small number of cases in groups of patients that are classified according to the time of ON occurrence. The study also failed to search for serum myelin oligodendrocytic glycoprotein (MOG)-IgG in AQP4-IgG seronegative patients, as MOG-IgG has also been described in patients with NMOSD phenotype (Sato et al., 2014).

Most of our patients were not tested for serum MOG-IgG, as the cell-based assay was not available at our center at the time the study was performed. However, the study did not include patients with highly suggestive clinical and imaging features of MOG-related disorders, such as corticosteroid-dependent recurring ON, fluffy lesions, or evidence of optic nerve sheath and periorbital tissue involvement in brain MRI (Jurynczyk et al., 2017; Chen et al., 2018).

In conclusion, this study has shown evidence that visual disability in NMOSD patients depends on the time of ON occurrence. ON as a presenting symptom of NMOSD predicts poorer visual outcomes. More severe disability still ensues in patients with relapsing ON in the course of the disease. These observations may

have importance in the establishment of therapeutic strategies in NMOSD. A multicenter study involving a larger number of patients is necessary to confirm the present findings.

## **Acknowledgment**

The authors thank Prof. Mario Wagner for statistical assistance and Denison Pedrosa for technical support.

## **Funding Sources**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

## **References**

- Absoud, M., Lim, M.J., Appleton, R., Jacob, A., Kitley, J., Leite, M.I., Pike, M.G., Vincent, A., Wassmer, E., Waters, P., Woodhall, M., Hemingway, C., Palace, J., 2015. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86(4), 470-472.
- Akaishi, T., Nakashima, I., Takeshita, T., Mugikura, S., Sato, D.K., Takahashi, T., Nishiyama, S., Kurosawa, K., Misu, T., Nakazawa, T., Aoki, M., Fujihara, K., 2016. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol.* 293, 28-33.
- Akman-Demir, G., Tuzun, E., Waters, P., Icoz, S., Kurtuncu, M., Jarius, S., Yapici, Z., Mutlu, M., Yesilot, N., Vincent, A., Eraksoy, M., 2011. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J. Neurol.* 258(3), 464-470.
- Asgari, N., Lillevang, S.T., Skejoe, H.P., Falah, M., Stenager, E., Kyvik, K.O., 2011. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 76(18), 1589-1595.

Beck, R.W., Cleary, P.A., Anderson, M.M., Jr., Keltner, J.L., Shults, W.T., Kaufman, D.I., Buckley, E.G., Corbett, J.J., Kupersmith, M.J., Miller, N.R., et al., 1992. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 326(9), 581-588.

Chan, K.H., Ramsden, D.B., Yu, Y.L., Kwok, K.H., Chu, A.C., Ho, P.W., Kwan, J.S., Lee, R., Lim, E., Kung, M.H., Ho, S.L., 2009. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur. J. Neurol.* 16(3), 310-316.

Chen, J.J., Flanagan, E.P., Jitprapaikulsan, J., Lopez-Chiriboga, A.S.S., Fryer, J.P., Leavitt, J.A., Weinshenker, B.G., McKeon, A., Tillema, J.M., Lennon, V.A., Tobin, W.O., Keegan, B.M., Lucchinetti, C.F., Kantarci, O.H., McClelland, C.M., Lee, M.S., Bennett, J.L., Pelak, V.S., Chen, Y., VanStavern, G., Adesina, O.O., Eggenberger, E.R., Acierno, M.D., Wingerchuk, D.M., Brazis, P.W., Sagen, J., Pittock, S.J., 2018. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am. J. Ophthalmol.* 195, 8-15.

Collongues, N., Marignier, R., Zephir, H., Papeix, C., Blanc, F., Ritzler, C., Tchikviladze, M., Outteryck, O., Vukusic, S., Fleury, M., Fontaine, B., Brassat, D., Clanet, M., Milh, M., Pelletier, J., Audoin, B., Ruet, A., Lebrun-Frenay, C., Thouvenot, E., Camu, W., Debouverie, M., Creange, A., Moreau, T., Labauge, P., Castelnovo, G., Edan, G., Le Page, E., Defer, G., Barroso, B., Heinzlef, O., Gout, O., Rodriguez, D., Wiertlewski, S., Laplaud, D., Borgel, F., Tourniaire, P., Grimaud, J., Brochet, B., Vermersch, P., Confavreux, C., de Seze, J., 2010. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 74(9), 736-742.

Cosburn, M., Tackley, G., Baker, K., Ingram, G., Burtonwood, M., Malik, G., Pickersgill, T., te Water Naude, J., Robertson, N., 2012. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur. J. Neurol.* 19(4), 655-659.

Fernandes, D.B., Ramos Rde, I., Falcochio, C., Apostolos-Pereira, S., Callegaro, D., Monteiro, M.L., 2012. Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis. *J. Neuroophthalmol.* 32(2), 102-106.

Green, A.J., Cree, B.A., 2009. Distinctive retinal nerve fiber layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80(9), 1002-1005.

Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Kleiter, I., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Brettschneider, J., Hellwig, K., Hemmer, B., Linker, R.A., Lauda, F., Mayer, C.A., Tumani, H., Melms, A., Trebst, C., Stangel, M., Marziniak, M., Hoffmann, F., Schippling, S., Faiss, J.H., Neuhaus, O., Ettrich, B., Zentner, C., Guthke, K., Hofstadt-van Oy, U., Reuss, R., Pellkofer, H., Ziemann, U., Kern, P., Wandinger, K.P., Bergh, F.T., Boettcher, T., Langel, S., Liebetrau, M., Rommer, P.S., Niehaus, S., Munch, C., Winkelmann, A., Zettl, U.U., Metz, I., Veauthier, C., Sieb, J.P., Wilke, C., Hartung, H.P., Aktas, O., Paul, F., 2012. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation* 9, 14.

Jiao, Y., Fryer, J.P., Lennon, V.A., Jenkins, S.M., Quek, A.M., Smith, C.Y., McKeon, A., Costanzi, C., Iorio, R., Weinshenker, B.G., Wingerchuk, D.M., Shuster, E.A., Lucchinetti, C.F., Pittock, S.J., 2013. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology* 81(14), 1197-1204.

Jurynczyk, M., Tackley, G., Kong, Y., Geraldles, R., Matthews, L., Woodhall, M., Waters, P., Kuker, W., Craner, M., Weir, A., DeLuca, G.C., Kremer, S., Leite, M.I., Vincent, A., Jacob, A., de Seze, J., Palace, J., 2017. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88(2), 132-136.

Kim, S.H., Mealy, M.A., Levy, M., Schmidt, F., Ruprecht, K., Paul, F., Ringelstein, M., Aktas, O., Hartung, H.P., Asgari, N., Tsz-Ching, J.L., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., Shin, H.J., Hyun, J.W., Han, M., Leite, M.I., Palace, J., Kim, H.J., 2018. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 91(22), e2089-e2099.

Kim, S.M., Waters, P., Woodhall, M., Kim, Y.J., Kim, J.A., Cheon, S.Y., Lee, S., Jo, S.R., Kim, D.G., Jung, K.C., Lee, K.W., Sung, J.J., Park, K.S., 2017. Gender effect on neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin4-immunoglobulin G. *Mult. Scler.* 23(8), 1104-1111.

Kim, W., Park, M.S., Lee, S.H., Kim, S.H., Jung, I.J., Takahashi, T., Misu, T., Fujihara, K., Kim, H.J., 2010. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult. Scler.* 16(10), 1229-1236.

Kitley, J., Leite, M.I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B., Brown, R., Takai, Y., Takahashi, T., Misu, T., Elson, L., Woodhall, M., George, J., Boggild, M., Vincent,

A., Jacob, A., Fujihara, K., Palace, J., 2012. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135(Pt 6), 1834-1849.

Kremer, L., Mealy, M., Jacob, A., Nakashima, I., Cabre, P., Bigi, S., Paul, F., Jarius, S., Aktas, O., Elson, L., Mutch, K., Levy, M., Takai, Y., Collongues, N., Banwell, B., Fujihara, K., de Seze, J., 2014. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult. Scler.* 20(7), 843-847.

Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11), 1444-1452.

Lana-Peixoto, M.A., Talim, L.E., Faria-Campos, A.C., Campos, S.V., Rocha, C.F., Hanke, L.A., Talim, N., Batista, P.H., Araujo, C.R., Kleinpaul, R., 2011. NMO-DBr: the Brazilian Neuromyelitis Optica Database System. *Arq. Neuropsiquiatr.* 69(4), 687-692.

Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Fujihara, K., Nakashima, I., Weinshenker, B.G., 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364(9451), 2106-2112.

Lin, A., Zhu, J., Yao, X., Lin, S., Murong, S., Li, Z., 2014. Clinical manifestations and spinal cord magnetic resonance imaging findings in Chinese neuromyelitis optica patients. *Eur. Neurol.* 71(1-2), 35-41.

Lin, N., Liu, Q., Wang, X., Ma, J., Li, Y., 2017. Role of AQP4 Antibody Serostatus and its Prediction of Visual Outcome in Neuromyelitis Optica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Protein and peptide letters* 24(3), 245-252.

Liu, Y., Zhao, G., Yu, H., Lyu, C., Li, Z., Wu, Z., 2014. Differentiation of neuromyelitis optica from multiple sclerosis in a cohort from the mainland of China. *Chin. Med. J. (Engl.)* 127(18), 3213-3218.

Marignier, R., Bernard-Valnet, R., Giraudon, P., Collongues, N., Papeix, C., Zephir, H., Cavillon, G., Rogemond, V., Casey, R., Frangoulis, B., De Seze, J., Vukusic, S., Honnorat, J., Confavreux, C., 2013. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 80(24), 2194-2200.

Merle, H., Olindo, S., Bonnan, M., Donnio, A., Richer, R., Smadja, D., Cabre, P., 2007. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 114(4), 810-815.

Nakamura, M., Nakazawa, T., Doi, H., Hariya, T., Omodaka, K., Misu, T., Takahashi, T., Fujihara, K., Nishida, K., 2010. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 248(12), 1777-1785.

Pena, S.D., Di Pietro, G., Fuchshuber-Moraes, M., Genro, J.P., Hutz, M.H., Kehdy Fde, S., Kohlrausch, F., Magno, L.A., Montenegro, R.C., Moraes, M.O., de Moraes, M.E., de Moraes, M.R., Ojopi, E.B., Perini, J.A., Racciopi, C., Ribeiro-Dos-Santos, A.K., Rios-Santos, F., Romano-Silva, M.A., Sortica, V.A., Suarez-Kurtz, G., 2011. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One* 6(2), e17063.

Sato, D.K., Callegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., Waters, P.J., de Haidar Jorge, F.M., Takahashi, T., Nakashima, I., Apostolos-Pereira, S.L., Talim, N., Simm, R.F., Lino, A.M., Misu, T., Leite, M.I., Aoki, M., Fujihara, K., 2014. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 82(6), 474-481.

Weinshenker, B.G., 2007. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 64(6), 899-901.

Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J.H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A.L., Waters, P., Wellik, K.E., Weinshenker, B.G., 2015. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85(2), 177-189.

Wingerchuk, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C., Weinshenker, B.G., 1999. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53(5), 1107-1114.

Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Weinshenker, B.G., 2006. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66(10), 1485-1489.

Yang, C.S., Zhang, D.Q., Wang, J.H., Jin, W.N., Li, M.S., Liu, J., Zhang, C.J., Li, T., Shi, F.D., Yang, L., 2014. Clinical features and sera anti-aquaporin 4 antibody positivity in patients with demyelinating disorders of the central nervous system from Tianjin, China. *CNS Neurosci. Ther.* 20(1), 32-39.



ZhangBao, J., Zhou, L., Li, X., Cai, T., Lu, J., Lu, C., Zhao, C., Quan, C., 2017. The clinical characteristics of AQP4 antibody positive NMO/SD in a large cohort of Chinese Han patients. *J. Neuroimmunol.* 302, 49-55.

## 5.2. Artigo 2

### **Isolated optic neuritis at the onset of neuromyelitis optica spectrum disorders is a predictive factor of poor visual outcome**

Juliana Santiago, Natália Talim, Rodrigo Kleinpaul, Marco A. Lana-Peixoto on behalf of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

CIEM MS Research Center, Federal University of Minas Gerais Medical School, Belo Horizonte, MG, Brazil.

#### **Highlights**

- Patients with NMOSD and optic neuritis have a severe and sustained disability.
- Isolated optic neuritis at disease onset predicts poorer visual outcome in NMOSD.
- Associated optic neuritis at disease onset predicts better visual outcome in NMOSD.

#### **Abstract**

**Introduction:** Optic neuritis (ON) is one of the most important symptoms of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Despite its high frequency and the severity of the irreversible disability that is commonly associated with it, several issues related to its occurrence remain unclear.

**Objectives:** To evaluate optic neuritis as the first symptom of NMOSD, comparing the outcome of NMOSD in patients with isolated ON at disease onset with that of

patients whose ON at disease onset occurred in association with other neurological symptoms (isolated vs. associated ON).

**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of a cohort of patients referred to our MS center with suspected NMOSD. Patients who met the 2015 International Consensus Criteria for NMOSD diagnosis and presented ON were selected. Demographic, clinical data, and disability at last follow-up were assessed.

**Results:** Out of 187 patients who were evaluated, 85 (42.4%) met the inclusion criteria. In 42 (49.4%) patients, ON occurred at disease onset as an isolated symptom in 30 (71.4%), and in association with other symptoms in 12 (28.6%) (myelitis symptoms in 10 and myelitis associated with brainstem symptoms in 2 patients). Patients with isolated ON at disease onset were more frequently aquaporin 4-IgG seropositive (70.4% vs. 30%,  $p = 0.056$ ), started treatment later (median 34 vs. 9 months,  $p = 0.055$ ), had a higher EDSS score (mean 5.11 vs. 4.77,  $p = 0.729$ ), and higher score on Kurtzke's Visual Functional System/Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS) (4.93/5.20, vs. 2.22/2.28,  $p = 0.013/0.017$ ).

**Conclusion:** In NMOSD patients, ON occurring as an isolated symptom at disease onset predicts a worse outcome than when it occurs in association with other symptoms, particularly regarding the visual function.

## 1. Introduction

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are most frequently an aquaporin 4-related autoimmune astrocytopathy, which predominantly affects the optic nerves and the spinal cord (Lennon et al., 2005; Wingerchuk et al., 1999). Optic neuritis (ON), either as an isolated clinical phenomenon or in association with other

symptoms, commonly occurs at disease onset (Kitley et al., 2012; Papais-Alvarenga et al., 2008) and results in a variable degree of visual loss (Kim et al., 2018; Wingerchuk et al., 1999). Knowledge of factors that influence sustained disability in NMOSD patients might provide important clues in the delineation of appropriate therapeutic initiatives. Therefore, we looked at a cohort of NMOSD patients who presented ON at disease onset to assess the impact on the outcome of ON as an isolated symptom as compared with ON, which occurred in association with other core symptoms of the disease.

## **2. Methods**

This study was approved by the Federal University of Minas Gerais Research Ethics Committee. All patients provided written consent for the use of their medical records for research purposes. All data were accessed anonymously.

We reviewed the medical records of patients who were seen at the CIEM MS Research Center from 2000 to August 2018 and had a suspected diagnosis of NMOSD. We selected patients who met the 2015 International Panel for NMO Diagnosis criteria (Wingerchuk et al., 2015) and presented a history of ON at disease presentation. Patients were excluded if they had previous ocular diseases that could interfere with the scores of the disability scales or incomplete data in medical records. We used the *Brazilian Neuromyelitis Optica Database System (NMO-DBr, version 2.0)* (Lana-Peixoto et al., 2011) to transcribe the demographic and clinical data. We divided ON into isolated ON and associated ON, according to the absence or presence of any accompanying core NMOSD symptoms at presentation. We compared patients with isolated ON and associated ON regarding gender, ethnicity,

age at disease onset, disease duration, number of ON attacks, the total number of attacks, aquaporin 4-IgG serostatus, history of previous prophylactic treatment for MS and NMOSD, and the interval between disease onset and treatment onset. Scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), Kurtzke's Visual Functional System (KVS), and Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS) were used as measures of sustained disability (Kurtzke, 1983; Wingerchuk et al., 1999).

### *2.1. Statistical methods.*

Quantitative data were described by the mean and standard deviation. When distributional assumptions were in doubt, we used median, percentile, and range. Unadjusted comparisons among groups were conducted using one-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test. Categorical data were presented as counts and percentages and compared using Chi-square or Fisher's exact test when the expected frequency was less than 5.

The values of EDSS, KVS, and WONIS were compared among the two groups while adjusting for the effect of several potential confounding factors using an analysis of covariance model. Data were log-transformed before analysis of covariance is a general linear model (ANCOVA). The results were presented as the mean  $\pm$  standard error. All p-values  $\leq 0.05$  were deemed statistically significant. Data were analyzed using the software IBM-SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 3. Results

#### Clinical data

Out of 187 patients with suspected NMOSD, 85 met the 2015 International Panel for NMO Diagnosis criteria (Wingerchuk et al., 2015) and presented a history of ON and 42 had ON at disease presentation. Considering this first event of NMOSD, ON occurred as an isolated symptom in 30 (71.4%) patients, and in association with other core symptoms of the disease in 12 (28.6%) (myelitis symptoms in 10, and myelitis associated with brainstem symptoms in 2 patients).

In the isolated ON group, eight (26.7%) patients presented with bilateral and 22 (73.3%) with unilateral involvement, nine (40.9%) in the right eye and 13 (59.1%) in the left eye. In this group, 20 (66.7%) patients had a recurrence of optic neuritis, while in ten (33.3%) ON manifested only as an inaugural symptom.

On the other hand, in the associated ON group, six (50.0%) patients had bilateral and five (50.0%) unilateral events, two (40%) in the right eye and three (60%) in the left eye. Five (41.7%) patients manifested recurrence of ON and seven (58.3%) a monophasic event.

The duration of the disease was longer in the isolated ON group (median isolated ON group: 109 months, associated ON group: 72 months,  $p = 0.215$ ).

The number of ON and attacks was greater in this group (median isolated ON = 2/5, associated ON 1.5/3.5,  $p = 0.110/0.136$ ). These patients also started treatment later (median isolated ON = 34 months, associated ON = 9 months,  $p = 0.589$ ) and had more positive cases for aquaporin 4 antibody than patients from other group (isolated ON = 63.3%, associated ON = 25%,  $p = 0.056$ ).

## Demographic data

Both groups had a predominance of females (isolated ON = 80%; associated ON = 75%,  $p = 0.699$ ) and young patients (median age to start the disease, isolated ON = 30 years old, associated ON = 31 years old,  $p = 0.933$ ). Regarding race, the majority of patients in the isolated ON group were mixed-race; this predominance did not occur in the other group (isolated ON group: 50% Mixed Race, 20% Black, 30% White; associated ON group: 41.6% Mixed Race, 16.6% Black, 41.6% White,  $p = 0.902$ ) (Table 1).

**Table 1 .** Comparison of demographic and clinical features of NMOSD patients with isolated or associated ON at disease onset

Features	Isolated ON n = 30	Associated ON n = 12	p
Sex, female, n <sup>o</sup> (%)	24 (80.0%)	9 (75.0%)	0.699
Race, n <sup>o</sup> (%)			0.902
Whites	9 (30.0%)	5 (41.7%)	
Blacks	6 (20.0%)	2 (16.6%)	
Mixed race	15 (50.0%)	5 (41.6%)	
Asians	0	0	
Age at onset, years	30 (5–68)	31 (19–52)	0.933
Disease duration, months	109 (9–279)	72 (9–215)	0.215
Number of ON, n <sup>o</sup> of times	2 (1–8)	1.5 (1–4)	0.110
Number of attacks, n <sup>o</sup> of times	5 (2–32)	3.5 (1–8)	0.136
Time from onset to treatment, months	34 (3–249)	9 (0–180)	0.055
MS treatment, n <sup>o</sup> (%)	4 (13.3%)	2 (16.7%)	> 0.099
Positive AQP4-IgG status, n <sup>o</sup> /total n <sup>o</sup> (%)	19/27 (70.4)	3/10 (30.0%)	0.056

Data are presented as counts (%) or median (amplitude: minimum-maximum).

ON = Optic neuritis; MS = Multiple sclerosis; AQP4 = aquaporin-4 IgG

## Disability

The mean EDSS score in the last evaluation was worse in the isolated ON group than in the associated ON group (isolated ON group = 5.24; associated ON group = 4.55;  $p = 0.351$ ). However, in relation to the visual system, this difference was expressive. KVS and WONIS were considerably worse in the isolated ON group (isolated ON group = 4.91/5.12; associated ON group = 2.32/2.22;  $p = 0.002/0.001$ ) (Table 2). It is important to note that even after adjusting for the effects of potential confounding factors such as gender, race, disease duration, number of optic neuritis attacks, total number of attacks, time to start prophylactic treatment, and aquaporin 4-IgG serostatus, we still found striking differences between the groups (isolated ON group KVS/WONIS = 4.93/5.20; associated ON group = 2.22/2.28;  $p = 0.013/0.017$ ) (Table 3/Figure 1).

**Table 2** – Comparison of disability between NMOSD patients with isolated or associated ON at disease onset – univariable analysis

Score at last follow-up	Isolated ON	Associated ON	p
EDSS	n = 30 5.24 (4.48–6.12)	n = 11 4.55 (3.49–5.90)	0.351
KVS	n = 30 4.91 (3.90–6.17)	n = 12 2.32 (1.53–3.43)	0.002
WONIS	5.12 (4.01–6.51)	2.22 (1.42–3.35)	0.001

Data are presented as mean (95% confidence interval).

ON = Optic neuritis; EDSS = Expanded Disability Status Scale; KVS = Kurtzke's Visual Functional System; WONIS = Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale.



**Table 3** - Comparison of disability between NMO/D patients with isolated or associated ON at disease onset – multivariable analysis

Score at last follow-up	Isolated ON	Associated ON	p*
EDSS	n = 25 5.11 (4.23–6.14)	n = 9 4.77 (3.42–6.60)	0.729
KVS	n = 25 4.93 (3.70– 6.53)	n = 10 2.22 (1.27–3.70)	0.013
WONIS	5.20 (3.82–7.05)	2.28 (1.24–3.96)	0.017

Data are presented as mean (95% confidence interval).  
 Optic neuritis = ON; EDSS = Expanded Disability Status Scale; KVS = Kurtzke's Visual Functional System;  
 WONIS = Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale.  
 Statistical significance was obtained in a covariance analysis model including the factors group, disease duration, total number of attacks, the total number of optic neuritis, gender, race, aquaporin-4 status, and time from onset to treatment.

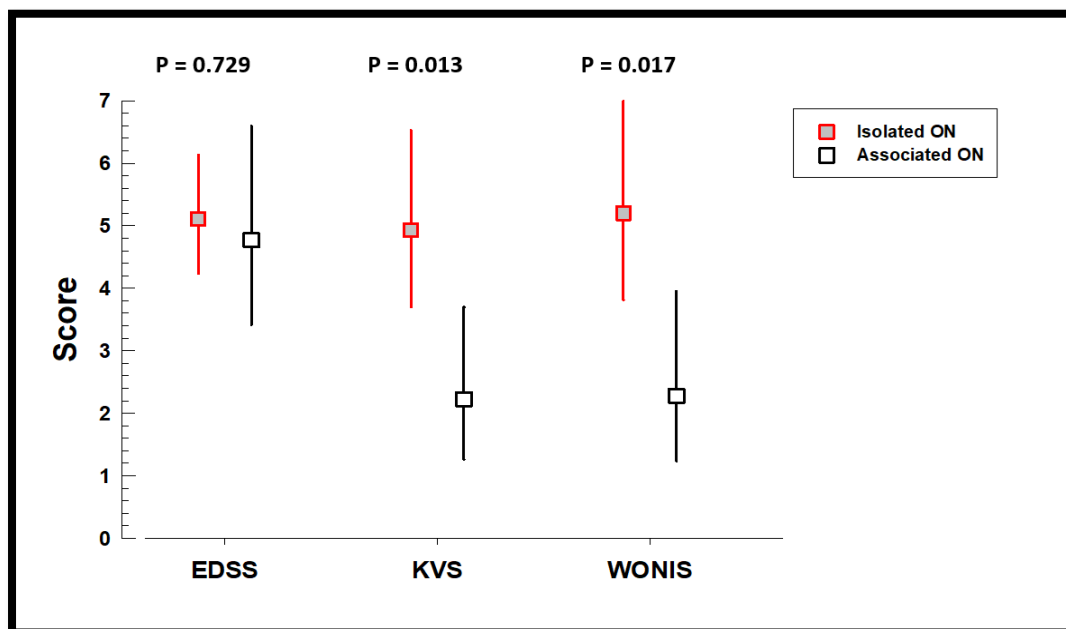


Figure 1. Graphic representation of disability of NMO/D patients according to the type (isolated vs. associated) of ON as the first symptom.

ON = Optic neuritis; EDSS = Expanded Disability Status Scale; KVS = Kurtzke's Visual Functional System; WONIS = Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale.

## Discussion

Optic neuritis (ON) is an acute inflammatory demyelinating syndrome of the CNS (Pirko et al., 2004), and is one of the most frequent symptoms of NMOSD. Approximately half of the patients start the disease with this symptom (Kim et al., 2018), and it is usually so severe that more than 80% of patients have visual acuity worse than 20/200 (Matiello et al., 2008). Comparing visual status between NMO and MS patients, the final visual acuity impairment (20/50 vs. 20/25) was worse in NMO than in MS (Merle et al., 2007).

Optic neuritis can occur as an inaugural symptom or during the course of the disease. Furthermore, this syndrome can be isolated or associated with other manifestations, such as myelitis, brainstem, area postrema, or other CNS symptoms in NMOSD patients. Our previous study (Santiago et al., unpublished results.) showed that ON as the first symptom of NMOSD signaled worse outcomes, mainly in relation to the visual system. However, it was not yet clear if the characteristic isolated or associated with other CNS symptoms influenced the prognosis. In this study, we focus on analyzing ON as the first symptom of NMOSD and evaluating if the characteristic isolated or associated with other CNS symptoms can interfere with the outcome.

In our study, the majority of patients presented unilateral isolated ON as an inaugural symptom, and most of these cases were recurrent. This is similar to a previously published series of NMOSD cases (Jarius et al., 2012; Papais-Alvarenga et al., 2008). On the other hand, in the associated group, there was only a small predominance of bilateral and monophasic optic neuritis events.

The number of ON and attacks were greater in the isolated ON group. However, the duration of the disease was also longer in these patients. In this case,

the duration of the disease might have influenced the results and acted as a confounding factor.

An important finding was that patients with inaugural isolated ON started treatment later. This is likely because of the greater number of differential diagnoses of this isolated syndrome and the longest time to define the diagnosis of NMOSD. A large German series of NMOSD cases had also shown that both the time to relapse and the time to diagnosis were longer if the disease started with ON (Jarius et al., 2012).

Another interesting difference was a large number of seropositive patients for the aquaporin 4 IgG antibody in the isolated ON group. This characteristic might raise questions in relation to the influence of this antibody on prognosis. However, according to a previous series, anti-AQP4 antibodies were not a determinant of worse outcomes (Jarius et al., 2012).

Both groups had a predominance of female gender and young patients as expected in NMOSD (Borisow et al., 2017). Regarding race, the isolated ON group had a predominance of mixed-race patients. There was some doubt about whether race might influence the prognosis; a recent paper showed that the risk of attaining severe motor or visual disabilities at last follow-up in Afro-American/Afro-European patients was not different from that in Asian and Caucasian patients (Kim et al., 2018).

Our study has some limitations, particularly in relation to its retrospective nature. However, the majority of prognosis studies were similar because of the necessity of long follow-up periods. Another important point is in relation to testing for anti-MOG antibodies, which have recently been considered an important biomarker for NMOSD (Sato et al., 2014). This test was not available for our

patients; in addition, the issue about this are recent and remain controversial. The lack of MRI and laboratory data also can be questioned. However, our focus was on clinical markers, easily obtained through medical history.

The present study shows that isolated and associated ON as the inaugural symptom of NMOSD carry different risks regarding sustained disability. Patients presenting with isolated ON had worse prognosis than patients presenting with associated ON. The difference was more expressive regarding the visual outcome. This finding was confirmed even when other prognostic factors were considered as possible confounding factors. These data enhance the hypotheses that the type of ON at the onset of the disease influences its outcome.

### **Acknowledgment**

The authors thank Prof. Mario Wagner for statistical assistance and Denison Pedrosa for technical support.

### **Funding Sources**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **References**

Borisow, N., Kleiter, I., Gahlen, A., Fischer, K., Wernecke, K.D., Pache, F., Ruprecht, K., Havla, J., Krumbholz, M., Kumpfel, T., Aktas, O., Ringelstein, M., Geis, C., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Hemmer, B., Angstwurm, K., Weissert, R., Stellmann, J.P., Schuster, S., Stangel, M., Lauda, F., Tumani, H., Mayer, C., Zeltner, L., Ziemann, U., Linker, R.A., Schwab, M., Marziniak, M., Then Bergh, F., Hofstadt-van Oy, U., Neuhaus, O., Winkelmann, A., Marouf, W., Ruckriem, L., Faiss, J., Wildemann, B., Paul, F., Jarius, S., Trebst, C., Hellwig, K., 2017. Influence of female

sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler.* 23, 1092-1103.

Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Kleiter, I., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Brettschneider, J., Hellwig, K., Hemmer, B., Linker, R.A., Lauda, F., Mayer, C.A., Tumani, H., Melms, A., Trebst, C., Stangel, M., Marziniak, M., Hoffmann, F., Schippling, S., Faiss, J.H., Neuhaus, O., Ettrich, B., Zentner, C., Guthke, K., Hofstadt-van Oy, U., Reuss, R., Pellkofer, H., Ziemann, U., Kern, P., Wandinger, K.P., Bergh, F.T., Boettcher, T., Langel, S., Liebetrau, M., Rommer, P.S., Niehaus, S., Munch, C., Winkelmann, A., Zettl, U.U., Metz, I., Veauthier, C., Sieb, J.P., Wilke, C., Hartung, H.P., Aktas, O., Paul, F., 2012. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation.* 9, 14.

Kim, S.H., Mealy, M.A., Levy, M., Schmidt, F., Ruprecht, K., Paul, F., Ringelstein, M., Aktas, O., Hartung, H.P., Asgari, N., Tsz-Ching, J.L., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., Shin, H.J., Hyun, J.W., Han, M., Leite, M.I., Palace, J., Kim, H.J., 2018. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 91, e2089-e2099.

Kitley, J., Leite, M.I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B., Brown, R., Takai, Y., Takahashi, T., Misu, T., Elson, L., Woodhall, M., George, J., Boggild, M., Vincent, A., Jacob, A., Fujihara, K., Palace, J., 2012. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 135, 1834-1849.

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

Lana-Peixoto, M.A., Talim, L.E., Faria-Campos, A.C., Campos, S.V., Rocha, C.F., Hanke, L.A., Talim, N., Batista, P.H., Araujo, C.R., Kleinpaul, R., 2011. NMO-DBr: the Brazilian Neuromyelitis Optica Database System. *Arq. Neuropsiquiatr.* 69, 687-692.

Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Verkman, A.S., Hinson, S.R., 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 202, 473-477.

Matiello, M., Lennon, V.A., Jacob, A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Wingerchuk, D.M., Weinshenker, B.G., 2008. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 70, 2197-2200.

Merle, H., Olindo, S., Bonnan, M., Donnio, A., Richer, R., Smadja, D., Cabre, P., 2007. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology*. 114, 810-815.

Papais-Alvarenga, R.M., Carellos, S.C., Alvarenga, M.P., Holander, C., Bichara, R.P., Thuler, L.C., 2008. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch. Ophthalmol.* 126, 12-16.

Pirko, I., Blauwet, L.A., Lesnick, T.G., Weinshenker, B.G., 2004. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch. Neurol.* 61, 1401-1405.

Santiago, J., Talim, N., Kleinpaul, R., Lana-Peixoto, M.A. Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders. Unpublished results.

Sato, D.K., Callegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., Waters, P.J., de Haidar Jorge, F.M., Takahashi, T., Nakashima, I., Apostolos-Pereira, S.L., Talim, N., Simm, R.F., Lino, A.M., Misu, T., Leite, M.I., Aoki, M., Fujihara, K., 2014. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 82, 474-481.

Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J.H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A.L., Waters, P., Wellik, K.E., Weinshenker, B.G., 2015. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 85, 177-189.

Wingerchuk, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C., Weinshenker, B.G., 1999. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 53, 1107-1114.

## 7. Considerações finais

Os dados deste trabalho mostram que o momento de instalação da NO impacta no prognóstico visual dos pacientes portadores de ENMO. Nesta amostra, quando comparado a ocorrência de NO na apresentação ou no curso da doença, os pacientes que iniciaram a doença com este sintoma apresentaram piores resultados nas escalas de incapacidade em última avaliação. O pior prognóstico deste grupo de pacientes foi sobretudo em relação ao sistema visual. Além disso, os dados também demonstraram que os pacientes que iniciaram a doença com NO e recorreram com este sintoma apresentaram um prognóstico visual ainda pior.

É interessante ressaltar que o resultado encontrado no ENMO foi contrário ao encontrado na EM, em que estudos anteriores mostraram que iniciar a doença com NO é fator de bom prognóstico.

Em relação as características clínicas, no primeiro artigo os pacientes que apresentaram NO apenas como sintoma inicial do ENMO apresentaram um menor número de neurites ópticas, assim como uma menor taxa anualizada de NO ao longo da doença, além de terem iniciado tratamento profilático mais precocemente em relação ao grupo em que a NO não ocorreu como sintoma de apresentação. Estas características teoricamente indicariam um melhor prognóstico visual do grupo de pacientes que iniciou a doença com NO, entretanto estes pacientes apresentaram piores notas nas escalas de incapacidade, o que reforçou a hipótese de que o momento de ocorrência da NO influenciaria no prognóstico visual.

A característica de apresentação da NO como sintoma inicial também teve correlação com o prognóstico da doença, pacientes que manifestaram o sintoma de forma isolada tiveram um pior prognóstico visual que aqueles em que a NO foi associada a outras manifestações neurológicas do SNC no início da doença.

Neste segundo artigo, o que se destaca em relação a comparação das características clínicas e demográficas dos dois grupos é o tempo prolongado para início de tratamento dos pacientes que iniciaram a doença com NO isolada. Provavelmente, este achado está relacionado ao maior número de diagnósticos diferenciais destes pacientes em relação aos pacientes que iniciaram a doença com NO associada a outro sintoma do SNC. Além disso, os pacientes que iniciaram a doença com NO isolada foram mais positivos em relação ao anticorpo antiaquaporina 4 que o outro grupo.

Desta forma, os dados encontrados nos dois artigos se complementam e mostram que no ENMO iniciar a doença com NO isolada é indicativo de pior prognóstico, principalmente em relação ao sistema funcional visual.



## 8. Referências bibliográficas – Tese

- Akaishi, T., Nakashima, I., Takeshita, T., Mugikura, S., Sato, D.K., Takahashi, T., Nishiyama, S., Kurosawa, K., Misu, T., Nakazawa, T., Aoki, M., Fujihara, K., 2016. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol.* 293, 28-33.
- Bergamaschi, R., Ghezzi, A., 2004. Devic's neuromyelitis optica: clinical features and prognostic factors. *Neurol. Sci.* 25 Suppl 4, S364-367.
- Collongues, N., Cabre, P., Marignier, R., Zephir, H., Papeix, C., Audoin, B., Lebrun-Frenay, C., Pelletier, J., Fontaine, B., Vermersch, P., Confavreux, C., de Seze, J., 2011. A benign form of neuromyelitis optica: does it exist? *Arch. Neurol.* 68(7), 918-924.
- Devic, C., 1894. Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull. Med.* 35, 18-30.
- Fragoso, Y.D., Sousa, N.A.C., Alves-Leon, S.V., Dias, R.M., Pimentel, M.L.V., Gomes, S., Goncalves, M.V.M., Stella, C.V., Taul, C.B., Anacleto, A., Spessotto, C.V., Correa, E.C., Eboni, A.C.B., Damasceno, A., Damasceno, B., Farinhas, J.G.D., Mota, R.S.S., Nogueira, E.G.A., Pereira, V., Scorcine, C., Bacon, T., Kister, I., 2019. Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Multiple sclerosis and related disorders* 27, 392-396.
- Gault, F., 1894. De la neuromyelite optique aigue [thesis]. Lyon, France: University of Lyon.
- Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M., Geis, C., Kleiter, I., Kleinschnitz, C., Berthele, A., Brettschneider, J., Hellwig, K., Hemmer, B., Linker, R.A., Lauda, F., Mayer, C.A., Tumani, H., Melms, A., Trebst, C., Stangel, M., Marziniak, M., Hoffmann, F., Schippling, S., Faiss, J.H., Neuhaus, O., Ettrich, B., Zentner, C., Guthke, K., Hofstadt-van Oy, U., Reuss, R., Pellkofer, H., Ziemann, U., Kern, P., Wandinger, K.P., Bergh, F.T., Boettcher, T., Langel, S., Liebetrau, M., Rommer, P.S., Niehaus, S., Munch, C., Winkelmann, A., Zettl, U.U., Metz, I., Veauthier, C., Sieb, J.P., Wilke, C., Hartung, H.P., Aktas, O., Paul, F., 2012. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation* 9, 14.
- Jarius, S., Wildemann, B., 2013. The history of neuromyelitis optica. *J. Neuroinflammation* 10, 8.

Kim, H.J., Paul, F., Lana-Peixoto, M.A., Tenenbaum, S., Asgari, N., Palace, J., Klawiter, E.C., Sato, D.K., de Seze, J., Wuerfel, J., Banwell, B.L., Villoslada, P., Saiz, A., Fujihara, K., Kim, S.H., 2015. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 84(11), 1165-1173.

Kim, S.M., Waters, P., Woodhall, M., Kim, Y.J., Kim, J.A., Cheon, S.Y., Lee, S., Jo, S.R., Kim, D.G., Jung, K.C., Lee, K.W., Sung, J.J., Park, K.S., 2017. Gender effect on neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin4-immunoglobulin G. *Mult. Scler.* 23(8), 1104-1111.

Kitley, J., Leite, M.I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B., Brown, R., Takai, Y., Takahashi, T., Misu, T., Elson, L., Woodhall, M., George, J., Boggild, M., Vincent, A., Jacob, A., Fujihara, K., Palace, J., 2012. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135(Pt 6), 1834-1849.

Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Verkman, A.S., Hinson, S.R., 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 202(4), 473-477.

Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Fujihara, K., Nakashima, I., Weinshenker, B.G., 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364(9451), 2106-2112.

Magana, S.M., Matiello, M., Pittock, S.J., McKeon, A., Lennon, V.A., Rabinstein, A.A., Shuster, E., Kantarci, O.H., Lucchinetti, C.F., Weinshenker, B.G., 2009. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 72(8), 712-717.

Nakamura, M., Nakazawa, T., Doi, H., Hariya, T., Omodaka, K., Misu, T., Takahashi, T., Fujihara, K., Nishida, K., 2010. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 248(12), 1777-1785.

Nakano, H., Tanaka, M., Kinoshita, M., Tahara, M., Matsui, M., Tanaka, K., Konishi, T., 2013. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epilepsy Res.* 104(1-2), 175-180.

Palace, J., Lin, D.Y., Zeng, D., Majed, M., Elson, L., Hamid, S., Messina, S., Misu, T., Sagen, J., Whittam, D., Takai, Y., Leite, M.I., Weinshenker, B., Cabre, P., Jacob, A., Nakashima, I., Fujihara, K., Pittock, S.J., 2019. Outcome prediction models in

AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 142(5), 1310-1323.

Papais-Alvarenga, R.M., Carellos, S.C., Alvarenga, M.P., Holander, C., Bichara, R.P., Thuler, L.C., 2008. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch. Ophthalmol.* 126(1), 12-16.

Piccolo, L., Woodhall, M., Tackley, G., Jurynczyk, M., Kong, Y., Domingos, J., Gore, R., Vincent, A., Waters, P., Leite, M.I., Palace, J., 2016. Isolated new onset 'atypical' optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognoses and diagnoses at follow-up. *J. Neurol.* 263(2), 370-379.

Takai, Y., Misu, T., Nakashima, I., Takahashi, T., Itoyama, Y., Fujihara, K., Aoki, M., 2012. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology* 79(17), 1826-1828.

Wang, J.Y., Wang, K., Chen, X.W., Wang, J.W., Zhang, K., Xu, M.W., Luo, B.Y., 2013. Meningoencephalitis as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler.* 19(5), 639-643.

Wingerchuk, D.M., 2009. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J. Neurol. Sci.* 286(1-2), 18-23.

Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J.H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A.L., Waters, P., Wellik, K.E., Weinshenker, B.G., 2015. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85(2), 177-189.

Wingerchuk, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C., Weinshenker, B.G., 1999. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53(5), 1107-1114.

Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F., Pittock, S.J., Weinshenker, B.G., 2007a. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 6(9), 805-815.

Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Weinshenker, B.G., 2006. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66(10), 1485-1489.

Wingerchuk, D.M., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Lennon, V.A., Weinshenker, B.G., 2007b. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 68(8), 603-605.

## 9. Anexos

### Anexo 9.1

#### **Wingerchuk's Optic Nerve Impairment Scale (WONIS)**

Função	Escore	Descrição
Acuidade visual (AV)	0	Normal
	1	Escotoma, mas AV melhor que 20/30
	2	VA 20/30 – 20/59
	3	VA 20/60 – 20/199
	4	VA 20/200 – 20/800
	5	Apenas conta dedos
	6	Apenas percepção luminosa
	7	Ausência de percepção luminosa
	8	Desconhecido

## Anexo 9.2

### **Kurtzke's Visual Functional System**

- 0. Normal.
- 1. Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor que 20/30.
- 2. Pior olho com escotoma com máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/30 a 20/59.
- 3. Pior olho com largo escotoma ou moderada redução do campo visual, mas com máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/60 a 20/99.
- 4. Pior olho com redução marcada do campo visual e máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/100 e 20/200; grau 3 associado a máxima acuidade visual no melhor olho de 20/60 ou menos.
- 5. Pior olho com com máxima acuidade visual (corrigida) menor que 20/200; grau 4 associado a acuidade visual do melhor olho de 20/60 ou menos.
- 6. Grau 5 associada a máxima acuidade visual do melhor olho de 20/60 ou menos.
- V. Desconhecido
- X. É acrescentado se há palidez do disco óptico.

## Anexo 9.3

### Expanded Disability Status Scale (EDSS)

#### Sistemas funcionais

##### **Função Piramidal**

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

##### **Função Cerebelar**

0. Normal.
1. Sinais anormais sem sinal de incapacidade.
2. Ataxia discreta.
3. Ataxia moderada de tronco ou grave de membro.
4. Ataxia grave, todos os membros.
5. Incapacidade de realizar movimentos coordenados pela ataxia.
- V. Desconhecido.
- X. É utilizado após a graduação quando paresia (grau 3 ou mais no sistema piramidal) interfere no teste.

##### **Função Tronco cerebral**

0. Normal.
1. Apenas sinais.
2. Moderado nistagmo ou outra incapacidade leve.
3. Nistagmo grave, fraqueza marcada de movimentação ocular extrínseca ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
4. Marcada disartria ou outra incapacidade.
5. Incapacidade de engolir ou falar.
- V. Desconhecido.

## **Função Sensitiva**

0. Normal.

1. Redução da sensibilidade vibratória ou reconhecimento do desenho da figura em um ou dois membros.

2. Discreta redução da sensibilidade tátil, dolorosa ou propriocepção consciente em um ou dois membros; ou vibração apenas em três ou quatro membros.

3. Moderada redução da sensibilidade tátil, dolorosa ou propriocepção consciente e/ou essencialmente perda da sensibilidade vibratória em um ou dois membros ou redução discreta do tato ou dor e/ou moderada redução nos testes proprioceptivos em mais de dois membros.

4. Grave redução do tato ou dor ou perda da propriocepção, sozinho ou combinado, em um ou dois membros ou moderada redução do tato ou dor e/ou grave redução da propriocepção em mais de dois membros.

5. Perda da sensibilidade em um ou dois membros ou moderada redução do tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maioria do corpo abaixo da cabeça.

6. Perda completa da sensibilidade abaixo da cabeça.

V. Desconhecido.

## **Função vesical e intestinal**

0. Normal.

1. Leve hesitação urinária, urgência ou retenção.

2. Hesitação moderada, urgência ou retenção vesical ou intestinal ou rara incontinência urinária.

3. Incontinência urinária frequente.

4. Necessita de sondagem vesical frequente.

5. Perda da função intestinal.

6. Perda da função intestinal e vesical.

V. Desconhecido.

## **Função visual**

- 0. Normal.
- 1. Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor que 20/30.
- 2. Pior olho com escotoma com máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/30 a 20/59.
- 3. Pior olho com largo escotoma ou moderada redução do campo visual, mas com máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/60 a 20/99.
- 4. Pior olho com redução marcada do campo visual e máxima acuidade visual (corrigida) entre 20/100 e 20/200; grau 3 associado a máxima acuidade visual no melhor olho de 20/60 ou menos.
- 5. Pior olho com com máxima acuidade visual (corrigida) menor que 20/200; grau 4 associado a acuidade visual do melhor olho de 20/60 ou menos.
- 6. Grau 5 associada a máxima acuidade visual do melhor olho de 20/60 ou menos.
- V. Desconhecido.
- X. É acrescentado se há palidez do disco óptico.

## **Função cerebral**

- 0. Normal.
- 1. Alteração do humor apenas (não afeta o EDSS).
- 2. Discreta redução da cognição.
- 3. Moderada redução da cognição.
- 4. Marcada redução da mentação.
- 5. Demência.
- V. Desconhecido.

## **Outras funções**

- 0. Nenhum.
- 1. Qualquer outra alteração neurológica atribuída a EM.
- V. Desconhecido.



## EDSS

**0** = Exame neurológico normal (todas as graduações 0 nos sistemas funcionais (SF); graduação cerebral grau 1 aceitável).

**1.0** = Ausência de incapacidade, sinais mínimos em um SF (ex: grau 1 excluindo graduação cerebral).

**1.5** = Ausência de incapacidade, sinais mínimos em mais de um SF (mais de uma graduação 1, excluindo a função cerebral) .

**2.0** = Incapacidade mínima em um SF (um SF grau 2, outros 0 ou 1)

**2.5** = Incapacidade mínima em dois SF (dois SF grau 2, outros 0 ou 1)

**3.0** = Moderada incapacidade em um SF (um SF grau 3, outros grau 0 ou 1), ou discreta incapacidade em três ou quatro SF (três/quarto SF grau 2, outros 0 ou 1), totalmente ambulatorial.

**3.5** = Totalmente ambulatorial, mas com moderada incapacidade em um SF (um grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1).

**4.0** = Totalmente ambulatorial sem ajuda, auto suficiente, permanece em posição ortostática aproximadamente 12 horas por dia a despeito de grave incapacidade correspondente a um SF grau 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graduações menores excedendo os limites da última nota. Capaz de caminhar sem ajuda ou descanso por 500 metros.

**4.5** = Totalmente ambulatorial sem ajuda, permanece em posição ortostática a maior parte do dia, capaz de deambular todo o dia, capaz de trabalhar todo o dia, pode ter certa limitação para a atividade completa ou precisar de mínima ajuda; caracterizado por incapacidade grave relativa, usualmente consistindo com um SF grau 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graduações menores excedendo as notas prévias. Capaz de deambular sem ajuda ou descanso por 300 metros.

**5.0** = Ambulatorial sem ajuda ou descanso para deambular 200 metros; incapacidade grave o suficiente para prejudicar as atividades diárias (ex: deambular todo o dia sem suporte). (Usualmente SF equivalente a um grau 5 apenas, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores usualmente excedendo as especificações da nota 4.0).

**5.5** = Ambulatorial sem ajuda ou descanso para deambular 100 metros; incapacidade grave o suficiente para interferir nas atividades diárias. (Usualmente SF equivalente a uma graduação 5 isolada, outros 0 ou 1 ou combinações de graduações menores excedendo as especificações da nota 4.0).

**6.0** = Assistência intermitente ou apoio unilateral constante (bengala, braço) necessário para deambular 100 metros com ou sem descanso. (Usualmente SF equivalentes a combinações com mais de dois SF grau 3).

**6.5** = Apoio bilateral constante (bengala, braço) necessário para deambular aproximadamente 20 metros sem descanso. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de dois SF grau 3).

**7.0** = Incapaz de deambular mesmo que 5 metros mesmo com ajuda, essencialmente restrito a cadeira de rodas; conduz a cadeira de rodas e se transfere sozinho; em posição ortostática e na cadeira de rodas aproximadamente 12 horas por dia. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4, raramente piramidal grau 5 sozinho).

**7.5** = Incapaz de dar mais de alguns passos; restrito a cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para transferir; conduz a cadeira de rodas, mas não pode permanecer nela um dia inteiro; pode precisar de cadeira de rodas motorizada. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4).

**8.0** = Essencialmente restrito a cama, mas pode estar fora da cama por um dia; exerce muitos dos cuidados pessoais; geralmente apresenta o uso efetivo dos braços. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4 em vários SF).

**8.5** = Essencialmente restrito a cama a maior parte do dia, apresenta alguma função dos braços, exerce algumas das funções de auto cuidado. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4 em vários SF).

**9.0** = Paciente que necessita de ajuda na cama, pode comunicar e comer. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4 em vários SF).

**9.5** = Totalmente acamado, necessita de ajuda para tudo, incapaz de comunicar efetivamente ou comer/engolir. (Usualmente SF equivalentes a combinações de mais de um SF grau 4 em vários SF).

**10** = Morte por EM.

## Anexo 9.4

### Termo de Consentimento Livre Esclarecido

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de estudos clínicos em que os dados de sua história, exame médico e exames laboratoriais poderão ser analisados e computados para melhor conhecimento da doença.

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

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

Serão coletadas e analisadas informações de seu prontuário médico e todas as informações obtidas nestes estudos que possam ser identificadas com o seu nome, permanecerão confidenciais. Seu nome não será revelado em qualquer publicação resultante destes estudos.

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 nestes estudos 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 pelo telefone de contato (31) 34099994 e (31) 96511589.

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

Nome e assinatura do paciente:

..... Data:.....

Nome e assinatura do pesquisador :

..... Data:.....

Nome e assinatura do representante legal (se aplicável):

..... Data:.....

#### COEP – COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA – UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627  
Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005  
Campus Pampulha  
Belo Horizonte, MG - Brasil  
Telefax: (31) 3409-4592

E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

## Anexo 9.5

### Parecer consubstanciado



1

#### PARECER CONSUBSTANCIADO PROJETO DE PESQUISA

**TÍTULO:** Estudo do tempo de instalação da neurite óptica como fator preditivo de incapacidade funcional na neuromielite óptica.

**INTERESSADOS:** Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto (Investigador) e Dra. Juliana Machado Santiago Santos Amaral (Co-investigadora)

**HISTÓRICO:** Neuromielite óptica (NMO) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) caracterizada principalmente por ataques graves de neurite óptica (NO) e mielite transversa longitudinalmente extensa. Apesar dos avanços da última década, a NMO ainda é uma doença pouco conhecida, principalmente em relação a sua evolução clínica e fatores preditivos de prognóstico.

O objetivo deste estudo é comparar a neurite óptica como manifestação de apresentação clínica da NMO em relação ao desenvolvimento de incapacidade funcional no curso da doença. A importância deste conhecimento reside na possibilidade de instituição de medidas terapêuticas profiláticas apropriadas que possam evitar o desenvolvimento de déficits neurológicos permanentes a longo prazo.

**MÉRITO:** Este trabalho se mostra importante, pois busca evidências sobre a influência da neurite óptica ocorrendo como sintoma inicial da NMO como fator preditivo de incapacidade funcional, quando comparada com outros sintomas iniciais da doença como a mielite transversa ou os sintomas de tronco encefálico. A partir desta análise poderá ser avaliado se existe algum sintoma preditivo de melhor ou pior prognóstico.

O projeto apresenta seus objetivos bem definidos, sendo que o TCLE mostra linguagem clara e sucinta, com detalhamento adequado dos riscos e respeito quanto às garantias fundamentais dos sujeitos de pesquisa, como privacidade, recusa inócua e continuidade



do atendimento. Desta maneira fica evidente a relevância do presente estudo para a comunidade acadêmica, que tem como premissa última, o benefício da sociedade como um todo.

**PARECER:** Favorável. Solicitamos, sem perda de aprovação do projeto, que sejam seguidas as normas da carta circular nº 11 CONEP/CSN/MS de 20 de abril de 2006.

Belo Horizonte, 09 de junho de 2015.

*Flávio Barbosa Nunes*

**PROFESSOR FLÁVIO BARBOSA NUNES**

*Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia  
da Faculdade de Medicina da UFMG*

**RELATOR**

Aprovado "Ad Referendum" em

09/06/2015


*Prof. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo*  
Chefe do Departamento de Oftalmologia  
e Otorrinolaringologia da FM/UFMG  
UFMG/SIAPE: 153451/1301555

## Anexo 9.6

### Comprovante submissão

Small - Track your recent Co-Authored submission to MSARD 17/01/2020 17:03

---

 Juliana Santiago <julimss@gmail.com>

---

**Track your recent Co-Authored submission to MSARD**

---

**Multiple Sclerosis and Related Disorders** <eesserver@eesmail.elsevier.com> 18 de dezembro de 2019 06:47  
Responder a: Multiple Sclerosis and Related Disorders <msard@elsevier.com>  
Para: julimss@gmail.com

\*\*\* Automated email sent by the system \*\*\*

Dear Dr. Juliana Santiago,

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: Multiple Sclerosis and Related Disorders  
Title: Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders  
Corresponding Author: Marco Lana-Peixoto  
Co-Authors: Juliana M Santiago, MD; Natália C Talim, PhD; Rodrigo V Kleinpaul, MD;

To be kept informed of the status of your submission, register or log in (if you already have an Elsevier profile).

Register here: <https://ees.elsevier.com/msard/default.asp?acw=&pg=preRegistration.asp&user=coauthor&fname=Juliana&lname=Santiago&email=julimss@gmail.com>

Or log in: <https://ees.elsevier.com/msard/default.asp?acw=&pg=login.asp&email=julimss@gmail.com>

If you did not co-author this submission, please do not follow the above link but instead contact the Corresponding Author of this submission at [marco.lanapeixoto@gmail.com](mailto:marco.lanapeixoto@gmail.com).

Thank you,

Multiple Sclerosis and Related Disorders

## **Anexo 9.7**

### **Atividades desenvolvidas durante o doutorado**

#### **1. Neurologista assistente voluntária – CIEM – UFMG (2015 - 2019)**

Responsável pelo atendimento de pacientes com doenças desmielinizantes, principalmente Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica. Discussão de casos com alunos, residentes e fellows. Responsável pela monitorização do preenchimento do NMODBr nas consultas de admissão do serviço.

#### **2. Aulas apresentadas em congressos:**

1- Palestra - Predictive factors of outcome in NMOSD, XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

2- Palestra - MOG disease associated with infection triggers, XIX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, Harvard Symposium, São Paulo, 2018.

3- Palestra - Observership at an international MS Center: report of an experience, XIX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, Young Neurologist Symposium, São Paulo, 2018.

4- Palestra – Tratamento da Neuromielite Óptica, Congresso Mineiro de Neurologia, Montes Claros, 2019.

5- Palestra – What patients and caregivers need to know about NMOSD, XX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, Patients day, São Paulo, 2019.

#### **3. Plataformas apresentadas em congressos:**

1- **Amaral, J. M. S. S.**; Oliveira, L. M.; Callegaro, D.; Kleinpaul, R.; Talim, L. E. C.; Talim, N. C.; Freitas, H.; Silva, S. C. F.; Lana - Peixoto, M. A. **Neuromyelites optica**

**spectrum disorders phenotype in anti-MOG seropositive patients.** XVI Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, Foz do Iguaçu, 2015.

2- Castro, A.H.A.; Brito, H.C.; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; **Amaral, J. M. S. S.**; Lana- Peixoto, M. A. **Visual function differs in AQP4-IgG seropositive and MOG-IgG seropositive optic neuritis patients.** XVII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2016.

3- **Amaral, J. M. S. S.**; Kleinpaul, R.; Talim, N. C.; Castro, A.H.A.; Fontenelle, M.A.; Pedrosa, D.A.; Lana - Peixoto, M. A. **The profile of optic neuritis as the inaugural manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder,** XX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2019.

### **3. Posters apresentados em congressos:**

1- Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; Freitas, H.; Kleinpaul, R.; **Amaral, J. M. S. S.**; Prates, M.; Magliano, A.G.C.; Froes, A.; Lana- Peixoto, M. **A brainstem syndrome as the initial manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVI Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2015.

2- Kleinpaul, R. ; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; Freitas, H.; **Amaral, J. M. S. S.**; Silva, S.C.F.; Lana- Peixoto, M. **Cardiac arrhythmia in anti-MOG IgG seropositive patient with phenotype of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVI Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2015.

3- Freitas, H.; Kleinpaul, R.; **Amaral, J. M. S. S.**; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; Kleinpaul, R.; Prates, M.; Silva, S.C.F.; Lana- Peixoto, M. A. **Area postrema syndrome as a predictive factor of outcome in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVI Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2015.

4- Junior, E.M.; **Amaral, J. M. S. S.**; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; Lacerda, P.E.;



Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Longitudinally extensive transverse myelitis as inaugural feature of systemic lupus erithematosus associated with psoriasis.** XVII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2016.

5- Castro, A.H.A.; Brito, H.C.; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; **Amaral, J. M. S. S.;** Lana- Peixoto, M. A. **Retinal nerve fiber layer thickness is more severely affected in AQP4-IgG seropositive patients than in anti-MOG seropositive optic neuritis patients.** XVII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2016.

6- Castro, A.H.A.; Brito, H.C.; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; **Amaral, J. M. S. S.;** Lana- Peixoto, M. A. **Visual quality of life is worse in AQP4-IgG seropositive than in MOG-IgG seropositive optic neuritis patients.** XVII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2016.

7- Freitas, H.; Kleinpaul, R.; **Amaral, J. M. S. S.;** Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; Kleinpaul, R.; Junior, E.M.; Lana- Peixoto, M. A. **Repeated high doses of Cyclophosphamide in refractory Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2016.

8- **Amaral, J. M. S. S.;** Talim, N. C.; Castro, A.H.A.; Fontenelle, M.A.; Pedrosa, D.A.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Isolated Optic Neuritis following Yellow fever immunization.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

9- Pedrosa, D.A.; **Amaral, J. M. S. S.;** Talim, N. C.; Lacerda, P.E.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Longitudinally extensive transverse myeloradiculitis associated with dengue fever.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

10- Ussem, L. Talim, N. C.; Rezende, P.R.L; **Amaral, J. M. S. S.**; Lacerda, P.E.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Middle cerebral artery occlusion in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

11- Ussem, L. Talim, N. C.; Rezende, P.R.L; **Amaral, J. M. S. S.**; Lacerda, P.E.; Lamama, F.A.; Sales, V.F.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Recurring excruciating toothache as the inaugural manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

9- Castro, A.H.A.; Fontenelle, M.A.; **Amaral, J. M. S. S.**; Talim, N. C.; Pedrosa, D.A.; Lacerda, P.E.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Recurrent optic neuritis triggered by dengue virus infection.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

10- Castro, A.H.A.; Fontenelle, M.A.; Brito, H.C.; Talim, N. C.; Ferreira, L.E.C.T.; **Amaral, J. M. S. S.**; Lacerda, P.E.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Vision-related quality of life in multiple sclerosis and Neuromyelitis Optica – a comparative study.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

11- Pedrosa, D.A.; **Amaral, J. M. S. S.**; Talim, N. C.; Lacerda, P.E.; Kleinpaul, R.; Brommonschenkel, C.C.; Gimenez, L.G.S.; Lucas, E.L.O.; Castanheira, R.G.Lana- Peixoto, M. A. **Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder triggered by Dengue fever.** XVIII Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2017.

12- **Amaral, J. M. S. S.**; Talim, N. C.; Castro, A.H.A.; Fontenelle, M.A.; Pedrosa, D.A.; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Neurofibromatosis type 1 and relapsing remitting Multiple Sclerosis – Case report.** XIX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2018.

13- Junior, P.R.S; Talim, N. C.; **Amaral, J. M. S. S.**; Kleinpaul, R.; Lana- Peixoto, M. A. **Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Phenotype associated with IgA nephropathy**. Case report. XIX Congresso Brasileiro de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica, São Paulo, 2018.

4. **Observership em neuroimunologia – MGH – Harvard University, novembro/2017.**

5. **Participação do Encontro de Pesquisa – Colloquium, Curitiba, 2018.**

#### 6. **Artigos Publicados:**

1 - LANA-PEIXOTO, MARCO A.; PEDROSA, DENISON; TALIM, NATÁLIA; **AMARAL, JULIANA M.S.S.**; LACERDA, PÂMELA E.; KLEINPAUL, RODRIGO. Myelitis and cauda equina involvement following dengue fever. A case report and review of the literature. Multiple Sclerosis and Related Disorders. **JCR**, v.20, p.48 - 50, 2018.

2 - LANA-PEIXOTO, MARCO A.; PEDROSA, DENISON; TALIM, NATÁLIA; **AMARAL, JULIANA M.S.S.**; HORTA, ALICE; KLEINPAUL, RODRIGO. Neuromyelitis optica spectrum disorder associated with dengue virus infection. JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY. **JCR**, v.318, p.53 - 55, 2018.

3 - DAMASCENO, ALFREDO; **AMARAL, JULIANA MACHADO SANTIAGO DOS SANTOS**; BARREIRA, AMILTON ANTUNES; BECKER, JEFFERSON; CALLEGARO, DAGOBERTO; CAMPANHOLO, KENIA REPISO; DAMASCENO, LUCIANA AZEVEDO; DINIZ, DENISE SISTEROLLI; FRAGOSO, YARA DADALTI; FRANCO, PAULA S; FINKELSZTEJN, ALESSANDRO; JORGE, FREDERICO M H; LANA-PEIXOTO, MARCO AURÉLIO; MATTA, ANDRE PALMA DA CUNHA; MENDONÇA, ANDRÉIA COSTA RABELO; NOAL, JANAÍNA; PAES, RENATA ALVES; PAPAIS- ALVARENGA, REGINA MARIA; PEREIRA, ADRIANA GUTTERRES; SPEDO, CARINA TELLAROLI; DAMASCENO, BENITO PEREIRA. Normative values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in a Brazilian population sample: discrete and regression-based norms. ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA. **JCR**, v.76, p.163 - 169, 2018.

#### 7. **Capítulo de livro:**

1- **Juliana Santiago**; Rodrigo Kleinpaul. Neuromielite Óptica: Guia de bolso. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018, v.1, p. 495-501.