

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

CRISTIANE FRANKLIN ROCHA

**RISCO DE CONVERSÃO DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE
ISOLADA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM AMOSTRA DE POPULAÇÃO
BRASILEIRA**

Belo Horizonte- MG

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

CRISTIANE FRANKLIN ROCHA

**RISCO DE CONVERSÃO DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE
ISOLADA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM AMOSTRA DE POPULAÇÃO
BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia, nível doutorado, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a qualificação do grau de doutora em Medicina.

Linha de pesquisa: Resposta morfofuncional dos tecidos oculares a agentes químicos, físicos e biológicos.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

CRISTIANE FRANKLIN ROCHA

RISCO DE CONVERSÃO DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM AMOSTRA DE POPULAÇÃO BRASILEIRA.

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do grau de Doutorado em Cirurgia e Oftalmologia e aprovada em sua forma final pela coordenação do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia

COMISSÃO EXAMINADORA:

Orientador: Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto

Prof. Dr. Dagoberto Callegaro

Prof. Dr. Jefferson Becker

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Daniel Vasconcelos Santos

Belo Horizonte, 13 de setembro de 2013.



Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Magnífico Reitor

Profa. Rocksane de carvalho Norton

Vice- reitora

Prof.Dr.Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor da Pós Graduação

Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Francisco José Penna

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof.Dr. Marcelo Dias Sanches

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof^ª.Dra. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

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

Prof.Dra. Ivana Durval de Araújo

Prof. Dr.Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Dr Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gomes

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Representante discente: Sumara Marques Barral

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou,
sobre aquilo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

Dedicatória

Ao meu esposo Humberto e ao meu filho Rafael,
pelos muitos momentos de ausência, ao
longo da realização deste trabalho.

Agradecimentos

Ao professor Dr. Marco Aurélio Lana-Peixoto, meu amigo e orientador, pela imensa colaboração na realização desta pesquisa, pela oportunidade de aprender a seu lado e, sobretudo, por seu carinho e compreensão.

A meus pais, Marco Antonio e Vera Lúcia, pela dedicada educação, pelo exemplo de vida e de amor ao próximo e pelo incentivo, para que eu sempre vá à frente.

Às amigas Lívia e Natália, pelo estímulo constante para que eu não desistisse e pelos inúmeros momentos de descontração.

Aos funcionários do CIEM, Aislan e Sra Geralda, pelo apoio indispensável na coleta de dados.

Lista de Figuras

FIGURA 1

Distribuição etária da população estudada, ao início da neurite óptica desmielinizante isolada 80

FIGURA 2

Risco de desenvolvimento de esclerose múltipla, após episódio de neurite óptica desmielinizante isolada, segundo os critérios de Poser (curva de Kaplan-Meier)86

FIGURA 3

Risco de desenvolver esclerose múltipla, após episódio de neurite óptica desmielinizante isolada, segundo os critérios de McDonald (2005) (curva de Kaplan-Meier) 97

Lista de Tabelas

Tabela 1

Estudos publicados sobre a conversão da neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, em diferentes países.....31

Tabela 2

Grau de incapacidade dos pacientes, agrupados conforme os estudos de história natural da esclerose múltipla..... 75

Tabela 3

Características demográficas dos pacientes com neurite óptica desmielinizante isolada..... 80

Tabela 4

Características da imagem por ressonância magnética do encéfalo ao início da neurite óptica desmielinizante 83

Tabela 5

Associação entre a estação do ano em que ocorreu a neurite óptica desmielinizante isolada e o número de lesões, sugestivas de esclerose múltipla, à imagem por ressonância do encéfalo.....84

Tabela 6

Recuperação visual em portadores de neurite óptica desmielinizante após tratamento..... 85

Tabela 7

Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida, segundo os critérios diagnósticos de Poser, de acordo com o tempo de *seguimento*.....86

Tabela 8

Taxa de conversão em esclerose múltipla clinicamente definida de acordo com as características demográficas e clínicas, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser.....89

Tabela 9

Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser, considerando o número de lesões à ressonância de encéfalo inicial durante seguimento de 15 anos.....92

Tabela 10

Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante em esclerose múltipla conforme os critérios diagnósticos de McDonald (2005), de acordo com as características demográficas e clínicas.....94

Tabela 11

Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald (2005)..... 96

Tabela 12

Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os achados da imagem de ressonância magnética inicial, segundo os critérios de McDonald (2005)..... 98

Tabela 13

Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla de acordo com os critérios de Poser e de McDonald (2005)..... 99

Tabela 14

Comparação das características clínicas e demográficas da neurite óptica desmielinizante isolada, nos pacientes que converteram para esclerose múltipla, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser ou de McDonald (2005).....100

Tabela 15

Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida , de acordo com o tempo e os achados à imagem de ressonância inicial do encéfalo no estudo do *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) e no presente estudo, de acordo com os critérios de Poser 111

Tabela 16

Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald (2005).....114

Resumo

RESUMO

Rocha, Cristiane Franklin. Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla em amostra de população brasileira. 2013. 148 páginas. Tese de Doutorado. Programa de Cirurgia e Oftalmologia, Curso de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

A neurite óptica desmielinizante isolada (NODI) é uma doença inflamatória subaguda do nervo óptico, que frequentemente ocasiona dor ocular, associada a perda visual. Embora a NODI tenha, em geral, bom prognóstico em relação à recuperação da visão, pode ser a primeira manifestação da esclerose múltipla (EM). O risco de conversão da NODI em EM está fortemente relacionado aos achados da imagem por ressonância magnética (IRM) do encéfalo na ocasião da ocorrência da NODI. Diferentes taxas de conversão e fatores preditivos do risco de conversão de NODI em EM têm sido determinados em diferentes países. **Objetivo:** Determinar o risco de conversão da NODI em EM, em amostra de população brasileira, os fatores preditivos positivos e negativos que influenciam este risco e comparar esses resultados com os dados da literatura. **Métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo de pacientes examinados no Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais da Universidade Federal de Minas Gerais (CIEM UFMG) e no Departamento de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo no período entre 1976 e 2011. Os dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes, com diagnóstico inicial de NODI, foram analisados, para determinar a taxa de conversão em EM, segundo os critérios diagnósticos de Poser e os critérios de McDonald (2005), assim como para identificar os fatores preditivos que influenciam essa conversão. **Resultados:** Dos 176 pacientes portadores de NODI examinados, 79 foram selecionados para o estudo (56 do sexo feminino e 23 do sexo masculino; 56 brancos, 19 pardos e quatro negros). A mediana de idade dos pacientes foi 36,4 anos. O em EM foi de seis meses a 30 anos (média de 3,9 anos e mediana de 4,4 anos). Em 36 (45,5%) pacientes foram encontradas lesões à IRMI do encéfalo ao início da NODI. O tipo de tratamento realizado no momento da instalação da NODI não interferiu na recuperação visual a longo prazo. Segundo os critérios diagnósticos de Poser, nove (11%) pacientes

desenvolveram esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD) em 6 meses; 14 (18%) pacientes em 1 ano; 20 (16%) pacientes em dois anos; 17 (21%) pacientes em cinco anos e 19 (24%) pacientes em 10 e 15 anos de seguimento. Segundo os critérios de McDonald (2005), 20 (33%) pacientes desenvolveram EM em 6 meses; 27 pacientes (45%) em 1 ano; 30 (50%) pacientes em 2 anos; 34 (57%) pacientes em 5 anos; 38 (63%) pacientes em 10 anos e 39 (65%) pacientes em 15 anos. Os fatores de risco significativos para conversão de NODI em EMCD foram a perda visual grave no olho acometido, a alteração da visão cromática, o envolvimento retrobulbar e o número de lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI. **Conclusões:** A taxa de conversão da NODI em EM, segundo os critérios diagnósticos de McDonald (2005), em amostra de população brasileira, se assemelha à encontrada em outros países ocidentais. Foram considerados fatores de risco, a NODI retrobulbar, a perda leve da acuidade visual, a presença de dor ocular no momento da instalação da NODI, o aumento do índice de IgG no LCR e a presença de lesões sugestivas de EM à IRM do encéfalo ao início da NODI. O número de lesões cerebrais à IRM inicial foi o principal fator de risco para a conversão da NODI em EM.

Palavras-chave: Neurite óptica desmielinizante, esclerose múltipla, taxa de conversão, fatores preditivos, população brasileira.

ABSTRACT

Rocha, Cristiane Franklin. Risk of multiple sclerosis following isolated demyelinating optic neuritis in the Brazilian population, 2013. 148 pages. Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

Demyelinating optic neuritis (DON) is a subacute inflammatory disease of the optic nerve that often causes visual loss in frequent association with eye pain. Although DON is usually associated with recovery of the visual function, it may be the first manifestation of multiple sclerosis (MS). The risk of conversion to MS is strongly related to the findings of brain magnetic resonance imaging (MRI) at the time of the optic neuritis onset. Different conversion rates and factors that influence that risk have been determined in different countries. The present study shows the risk of MS developing after DON and its predictive factors in a Brazilian cohort during a follow-up as long as 30 years. **Objective:** To study the risk of MS developing in patients with isolated DON and its predictive factors in a sample of the Brazilian population. **Methods:** A retrospective review of the history, ophthalmological and neurological examination of patients with the initial diagnosis of isolated DON seen at CIEM MS Research Center and the Department of Neuro-Ophthalmology, São Geraldo Hospital of the Federal University of Minas Gerais between 1976 and 2011 was conducted. The diagnosis of MS was considered according to both Poser's and McDonald (2005) criteria. Predictive factors were analyzed. **Results:** Out of 163 patients with DON, 79 were selected (56 females and 23 males; 56 whites, 19 blacks and four mulattos). The follow-up ranged from six months to 30 years (median 4.4 years). In 36 patients baseline brain MRI was abnormal. Different forms of treatment of the DON did not modify the visual recovery. Nine patients developed CDMS (Poser's criteria) within 6 months, 14 within 1 year, 16 within two years, 17 within five years and 19 within 10 and 15 years of follow-up. The 15-year conversion rate was 24%. On the other hand, using McDonald's 2005 criteria, 20 patients developed MS within 6 months, 27 within 1 year, 30 within 2 years, 34 within 5 years, 38 within 10 years and 39 within 15 years. The 15-year conversion rate was 65%. The cumulative rate

was highest in the first five years after the DON onset. Positive predictive factors included mild visual loss at the onset, decreased color vision, retrobulbar involvement and the number of lesions on brain MRI at baseline.

Conclusion: The risk of MS developing in patients with isolated DON in the Brazilian population is similar to that described in other Western population if McDonald's 2005 diagnostic criteria are employed. The number of lesions on baseline brain MRI is the main positive predictive factor for conversion.

Keywords: demyelinating optic neuritis, multiple sclerosis, conversion rate, predictive factors, Brazilian population.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADEM	Encefalomielite aguda disseminada
AV	Acuidade visual
BOC	Bandas oligoclonais
CIS	Síndrome clínica isolada
CIEM	Centro de Investigação em Esclerose Múltipla
COLS	Colaboradores
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Campo visual
EDSS	<i>Expanded disability status scale</i> - Escala do Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMCD	Esclerose múltipla clinicamente definida
EUA	Estados Unidos da América
HLA	Antígeno leucocitário humano
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
LCR	Líquido cérebro-raquidiano
MPIV	Metilprednisolona por via intravenosa
ND	Não definido
NPL	Não percepção de luz
NMO	Neuromielite óptica
NO	Neurite óptica

NOD	Neurite óptica desmielinizante
NODI	Neurite óptica desmielinizante isolada
NOIA	Neuropatia óptica isquêmica anterior
NPL	Não percepção de luz
NR	Não realizado
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> - Tomografia de coerência óptica
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
ONTT	<i>Optic Neuritis Treatment Trial</i>
ONSG	<i>Optic Neuritis Study Group</i>
Pcte (s)	Paciente (s)
PEV	Potencial evocado visual
RPAD	Reflexo pupilar aferente direto
RR	Risco relativo
SF	Sistema funcional
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tesla
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Neurite óptica e esclerose múltipla	21
1.1.1. Conceitos	21
1.1.2. Aspectos epidemiológicos	21
1.1.3. Aspectos clínicos da neurite óptica e da esclerose múltipla.....	23
1.1.4. Diagnóstico.....	27
2. JUSTIFICATIVA	28
3. REVISÃO DA LITERATURA	29
3.1. Estudos sobre a conversão da neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla	30
3.1.1. Estudos retrospectivos	38
3.1.1.1. Estudos europeus	38
3.1.1.2. Estudos asiáticos	41
3.1.1.3. Estudos da América do Norte	42
3.1.1.4. Estudos da América Latina	45
3.1.1.5. Estudo africano	46
3.1.1.6. Estudo australiano	46
3.1.2. Estudos prospectivos	47
3.1.2.1. Estudos europeus	47
3.1.2.2. Estudos asiáticos	55
3.1.2.3. Estudos da América do Norte	56
3.1.2.4. Estudos da América Latina	64
3.1.2.5. Estudos australianos	64
4. OBJETIVOS	66
4.1. Objetivo principal	67
4.2. Objetivos secundários	67
5. RELEVÂNCIA	68
6. PARTICIPANTES E MÉTODOS	70
6.1. Ética	71

6.2.	Seleção de pacientes	71
6.2.1.	Critérios de inclusão	71
6.2.2.	Critérios de exclusão	72
6.3.	Métodos	72
6.4.	Análise estatística	76
6.4.1.	Análise descritiva	76
6.4.2.	Análise univariada e multivariada	77
7.	RESULTADOS	78
7.1.	Seleção de pacientes	79
7.2.	Periodo de seguimento	79
7.3.	Características demográficas	79
7.4.	Características clínicas da NODI	81
7.5.	Características do campo visual	82
7.6.	Características do LCR	82
7.7.	Características da IRM do encéfalo	83
7.8.	Características do tratamento da NODI	84
7.9.	Conversão de NODI em EMCD de acordo com os critérios diagnósticos de Poser	85
7.10.	Conversão de NODI em EMCD de acordo com os critérios diagnósticos de Mc Donald (2005)	93
7.11.	Comparação entre as taxas de conversão	98
8.	DISCUSSÃO	102
9.	CONCLUSÕES	115
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
11.	ANEXOS	131
11.1.	Aprovação do COEP	132
1.1 .	Projeto inicial	132
1.2 .	Relatório parcial.....	133
11.2.	EDSS	134
11.3.	Critérios diagnósticos de Poser	139
11.4.	Critérios diagnósticos de McDonald (2005)	140

11.5.	Critérios diagnósticos de Barkhof	142
11.6.	Critérios diagnósticos de Alisson e Millar	143
11.7.	Critérios diagnósticos de Schumacher.....	144
11.8.	Critérios de Rose	145
11.9.	Critérios diagnósticos de McDonald e Halliday	146
11.10.	Conversão dos valores da Escala de Snellen para a escala de LogMAR.....	148

Introdução

1. INTRODUÇÃO:

1.1. Neurite óptica e esclerose múltipla

1.1.1. Conceitos

O termo *neurite óptica* (NO) refere-se a doença inflamatória do nervo óptico, frequentemente associada a dor ocular e envolvimento das funções visuais. Mais comumente, a NO é causada por uma lesão desmielinizante idiopática, imunomediada, podendo constituir uma entidade isolada, então denominada *neurite óptica desmielinizante isolada* (NODI). Outras vezes, a NO ocorre no curso da esclerose múltipla (EM). A maior importância da NODI é seu potencial de conversão em EM, quando então se associa a outras manifestações de envolvimento clínico neurológico ou a imagem de lesões no sistema nervoso central (SNC). A NOD pode também ser a manifestação inicial da neuromielite óptica (NMO), quando então, caracteristicamente, tende a recorrer e se associar a mielite transversa longitudinalmente extensa. A EM é uma doença imunomediada, caracterizada por disfunção neurológica disseminada no tempo e no espaço e pela presença de múltiplas lesões desmielinizantes distribuídas no encéfalo e na medula espinal.

1.1.2 Aspectos epidemiológicos

A NODI é a neuropatia óptica não glaucomatosa mais comum em adultos jovens (CONFAVREUX et al., 2000).

Na EM, a neurite óptica desmielinizante (NOD) é a manifestação inicial da doença em 15 a 20% dos casos. Além disso, mais da metade dos pacientes com EM apresenta, ao menos, um episódio de NOD ao longo da doença ; FROHMAN et al. 2005; ARNOLD et al. 2005). Estudo brasileiro da história natural da EM (LANA-PEIXOTO et al.,2002) confirma esses mesmos achados.

A incidência anual e a prevalência da NODI, nos Estados Unidos, é de 5/100.000 habitantes e de 115/100.000 habitantes, respectivamente (RODRIGUEZ et al., 1995). Os caucasianos, as mulheres e as pessoas que vivem nas altitudes maiores são as mais afetadas. Não há estudos epidemiológicos da NODI no Brasil.

Em crianças, a idade de início da NOD é entre nove e 12 anos, faixa etária que coincide com o pico de incidência das infecções virais (BOOMER et al., 2003).

A NOD é mais comum em mulheres (na proporção de 3:1), com idade média de início aos 32 anos e nos indivíduos de raça branca (85%) (NILSSON et al., 2005).

Nas últimas décadas, um grande número de estudos tem sido realizado para determinar a prevalência da EM nos vários continentes. Na América Latina, esses estudos ainda são escassos e exibem limitações metodológicas. Alguns estudos relevantes (LANA-PEIXOTO et al., 1991; CALLEGARO et al., 1992; CALLEGARO et al., 2001; ROCHA et al., 2002; LANA-PEIXOTO et al., 2012), sobre a prevalência da EM no Brasil, foram publicados. A prevalência encontrada na cidade de São Paulo, em 1990, foi 4,3/100.000 habitantes. A re-avaliação dessa prevalência, pelo mesmo autor, em 1997, mostrou taxa de conversão de 15/100.000 habitantes. Um terceiro estudo, conduzido em Botucatu, mostrou prevalência de 17/100.000 habitantes (ROCHA et al., 2002). Mais recentemente, um estudo realizado na cidade de Belo Horizonte encontrou taxa de prevalência da EM de 18,1/100.000 habitantes (LANA-PEIXOTO et al., 2012).

Uma distribuição sazonal da ocorrência tanto de NOD quanto de EM foi claramente estabelecida no hemisfério norte, com maior incidência na primavera (março a maio) e menor no inverno (dezembro a fevereiro) (TREMLET et al., 2008; BALASHOV et al., 2010; JIN et al., 2000). Tendência oposta foi vista no hemisfério sul (TREMLET et al., 2008; JIN et al., 2000).

1.1.3. Aspectos clínicos

Esclerose múltipla:

A expressão clínica da EM é variável, refletindo, de modo geral, a distribuição das lesões disseminadas no SNC. Os sinais e sintomas neurológicos traduzem, primariamente, o envolvimento da substância branca, embora haja cada vez maior número de evidências do envolvimento neuronal desde as fases mais precoces da doença (SANDBERG-WOLLHEIM M et al., 1990). Algumas formas clínicas de apresentação da EM podem ser consideradas muito sugestivas da doença, apontando para o risco de seu desenvolvimento futuro, incluindo a NOD, a oftalmoplegia internuclear bilateral, o déficit sensitivo assimétrico por lesão medular ou a clássica tríade de Charcot (tremor intencional, disartria e nistagmo) (JIN et al., 2003).

A etiologia da EM permanece desconhecida. Um grande número de evidências sugere que a patogênese seja multifatorial, conjugando fatores genéticos e ambientais, algumas infecções virais e a intensidade de exposição à luz solar (SANDBERG-WOLLHEIM et al., 1990).

A EM é uma doença crônica que ocasiona incapacidade neurológica progressiva. Estudo de história natural da doença demonstrou que a necessidade de auxílio para deambulação é observada, em 50% dos pacientes, num período de 15 anos; e em mais de 80% 30 anos após o início da doença (LANA-PEIXOTO et al., 2002).

Neurite óptica:

O quadro clínico da NO foi descrito pela primeira vez, em 1860, por Von Graeffe (VON GRAEFFE et al, 1860) e, a seguir, em 1884 por Nettleship (NETTLESHIP, 1884).

Os termos “neurite óptica desmielinizante” (NOD) ou apenas “neurite óptica” (NO), na literatura de língua inglesa, denotam uma neuropatia óptica subaguda, inflamatória e não infecciosa, que afeta, predominantemente, adultos jovens.

Tipicamente, a NOD manifesta-se por redução subaguda (dentro de até 2 semanas) da acuidade visual – usualmente unilateral - associada a dor periorbitária que piora com os movimentos oculares, defeito na visão central, discromatopsia (alterações na visão de cores) e presença de reflexo pupilar aferente. Em um terço dos casos, a NOD envolve a porção anterior do nervo óptico, ocasionando edema do disco óptico.

Os sinais clínicos de disfunção do nervo óptico incluem a diminuição da acuidade visual (AV), a diminuição da visão para cores, a ausência do reflexo pupilar aferente relativo, a redução subjetiva da percepção do brilho, a presença de defeitos no CV, a diminuição da sensibilidade ao contraste e as anormalidades no fundo de olho (edema ou palidez do disco óptico).

Acuidade visual

O grau de perda de visão na NOD é muito variável. A AV, testada na Tabela de Snellen, pode variar de normal (20/20) a não percepção de luz (NPL).

A perda da visão instala-se em horas ou dias. Tipicamente, os pacientes começam a recuperar a visão duas a quatro semanas depois do início da perda. O nervo óptico pode demorar de seis a 12 meses para se recuperar totalmente, mas, frequentemente, palidez do disco óptico, de intensidade variável, desenvolve-se em caráter irreversível.

Quando a AV está relativamente preservada, a visão de cores e a sensibilidade ao contraste são as funções visuais mais alteradas.

A dor ocular é muito comum (presente em cerca de 87% dos pacientes) na NOD (NICHOLAS et al.,2009). A dor ocular, que precede ou acompanha as queixas visuais, é referida na região orbitária ou fronto-orbitária e agrava-se, significativamente, com os movimentos oculares e com a pressão sobre o globo ocular. A dor é atribuída à distensão das bainhas meníngeas pelo edema e/ou inflamação do nervo óptico, regredindo rapidamente após o tratamento com anti-inflamatório. Descrita, habitualmente, como leve a moderada, a dor pode atingir grande intensidade sobretudo nas formas

retrobulbares. A intensidade e a duração da dor não se correlacionam com as alterações visuais (NICHOLAS et al.,2009).

Diminuição da visão para cores

Os distúrbios de visão cromática são comumente encontrados na NOD. Os canais de cores mais afetados na NOD são os associados aos comprimentos de onda do vermelho e do verde (MORALES et al., 2000).

Defeito pupilar aferente relativo

O achado de defeito pupilar aferente relativo (DPAR) é o sinal mais importante nos casos de NO unilateral. A sua ausência sugere função visual simétrica nos dois olhos.

Redução subjetiva da sensação de brilho

A diminuição subjetiva do brilho é um outro indicador de disfunção do nervo óptico. Pode ser testada projetando-se uma luz brilhante em cada olho e, a seguir, perguntando ao paciente se o brilho é semelhante. A luz parece menos brilhante no olho afetado (CHU et al., 2009).

Outros sintomas são as fopsias (flashes luminosos) e, às vezes, uma sensação de distorção visual, desencadeados pelo movimento ocular, devido ao fenômeno de Pulfrich (LANTHONY P., 1984). Admite-se que este fenômeno esteja relacionado à diferença nas velocidades de condução ao longo dos nervos ópticos.

O fenômeno de Uthoff (turvação visual temporária, associada ao aumento da temperatura corporal) também pode ocorrer em pacientes com NOD.

Defeitos de campo visual

Vários padrões de defeitos no campo visual (CV) podem ser encontrados em pacientes com NOD. Os defeitos mais comuns, à perimetria manual, são os escotomas centrais e à perimetria computadorizada os defeitos altitudinais. O tipo de defeito, no CV, traz pouca informação sobre a natureza da neuropatia óptica (CLARK et al.,2010).

Anormalidades no fundo de olho

O exame de fundo de olho é muito útil no diagnóstico da NOD. A presença de hemorragias peripapilares, assim como edema severo, deve levantar a possibilidade de outro diagnóstico, como neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA).

A sequela mais evidente da NOD é o aparecimento de palidez papilar, relacionada com atrofia óptica por perda de fibras.

A palidez predomina no setor temporal do disco óptico, sendo, por vezes, de difícil valorização - a avaliação é sempre subjetiva e a borda temporal é sempre mais pálida. Quando presente, a palidez do lado nasal é sempre mais fidedigna de lesão do nervo óptico.

Prognóstico da neurite óptica:

Na NODI, a função visual, em geral, recupera-se espontaneamente, em algumas semanas. Foi observado que 95% dos pacientes recuperam a AV para, pelo menos, 20/40 dentro de 12 meses (WEINSHENKER,1995).

A recuperação completa da AV não significa, contudo, que os pacientes fiquem livres da disfunção visual. Em muitos casos, persistem alterações na discriminação das cores e na sensibilidade ao contraste, bem como outras queixas residuais como obscurecimentos visuais, intolerância à luz, dificuldade em avaliar distâncias e o fenômeno de Uhthoff.

1.1.4 Diagnóstico:

Diagnóstico da esclerose múltipla:

O diagnóstico da EM é essencialmente clínico, baseado na demonstração de déficits neurológicos que indiquem a ocorrência de lesões em tempos diferentes e em diferentes localizações. Os exames complementares podem facilitar o diagnóstico, quer pela demonstração da natureza inflamatória da doença (estudo do líquido), quer pela capacidade de evidenciar lesões clinicamente silenciosas (como através do estudo dos potenciais evocados e ressonâncias magnéticas). A elevada sensibilidade da IRM em detectar lesões encefálicas e medulares levou à sua inclusão nos novos critérios de diagnóstico, constituindo também um importante instrumento na monitorização da evolução da doença.

Os pacientes que apresentam uma síndrome clínica isolada (CIS) – neurite óptica, síndrome de tronco ou mielite – não podem ser rotulados como portadores de EM, mas possuem um risco de desenvolvimento da doença (WEINSHENKER,1995).

Existem critérios bem definidos para o diagnóstico da EM. Por muito anos, foram usados os critérios diagnósticos de Poser (POSER et al., 1983). Atualmente, o diagnóstico da EM é baseado nos critérios diagnósticos de McDonald (MCDONALD et al., 2001), revisados em 2005 e 2010 (POLMAN et al., 2005; POLMAN et al., 2011).

Os critérios diagnósticos de Poser e os de McDonald (2001), revisados em 2005 e em 2010, estão descritos nos Anexos 11.3 e 11.4

2. JUSTIFICATIVA:

A determinação da taxa de desenvolvimento de EM, em pacientes portadores de NODI, assim como dos fatores preditivos de aumento ou redução deste risco, têm grande importância na seleção de pacientes com NOD para abordagem terapêutica mais precoce da EM. Os estudos clínicos, usando agentes imunomoduladores [estudos CHAMPS (BECK et al., 2002; JACOBS et al., 2000), ETOMS (COMI et al., 2001), BENEFIT (POLMAN et al., 2008; KAPPOS et al., 2007) e PRECISE (COMI et al., 2010)], têm demonstrado redução da taxa de transformação da NODI em EM.

Uma vez que fatores raciais e geográficos têm grande impacto na prevalência da EM, em diferentes populações e países, o conhecimento da taxa de desenvolvimento da EM, após a ocorrência de NODI, assim como dos fatores preditivos que modificam este risco, poderão contribuir para a melhor abordagem terapêutica da NODI no nosso país.

Estudo anterior, realizado no Brasil, sobre a conversão de NODI demonstrou taxas inferiores às observadas em outros países ocidentais (LANA-PEIXOTO MA et al., 1991). No entanto, este estudo não avaliou a presença de lesões cerebrais subclínicas, demonstradas pela IRM do encéfalo, à época de instalação da NODI e incluiu pacientes com NO recorrente, condição atualmente considerada como síndrome de alto risco para NMO.

A avaliação da influência da presença de lesões na IRM do encéfalo sobre o risco de conversão de NODI em EM e o refinamento dos critérios de exclusão na seleção dos pacientes com NODI, portanto, justificam a realização de novo estudo que estabeleça o risco de conversão da NODI em EM na população brasileira.

Revisão da Literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Estudos sobre a conversão da neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla

Um grande número de estudos sobre a conversão da NODI em EM tem sido publicado em vários países, em todos os continentes. Os estudos variam em metodologia (estudos retrospectivos e prospectivos), no tempo de seguimento e nos critérios diagnósticos da EM.

A Tabela 1 sumariza os principais estudos publicados.

Tabela 1: Estudos publicados sobre a conversão da neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, em diferentes países.

Autor	Data	Tipo de estudo	País	n	Tempo de seguimento (anos)	Taxa de conversão em EM (%)	Critérios diagnósticos para definir EM
Taub e Rucker	1954	P	EUA	87	10	32	Allison e Millar (1954)
Lynn BH	1959	R	Irlanda do Norte	96	0,3	50	ND
McAlpine e cols.	1964	R	Irlanda do Norte	67	18	85	Poser
Collis WJ	1965	R	EUA	75	15	36	ND
Kurland	1966	R	EUA	13	12 - 18	11,5	Nagler (1963)
Bradley WG e cols.	1968	R	Inglaterra	66	10,2	20	McAlpine
Rose	1970	P	Inglaterra	91	0,5 - 7	55	McAlpine
Percy AK e cols.	1972	R	EUA	24	18	17	ND
Sandberg HO	1972	P	Noruega	63	5	17,5	ND
Nikoskelainen E e cols.	1974	R	Finlândia	17	3 - 23	63	ND
Sandberg-Wolheim	1975	P	Suécia	56	2,6	19,4	ND

Hutchinson	1976	R	Irlanda do Norte	17	15	78	Allison e Millar (1954)
Kahana E e cols.	1976	R	Israel	15	9,5	28	Allison e Millar (1954)
Compston e cols.	1978	P	EUA	16	15	75	McDonald e Halliday (1977)
Cohen e cols.	1979	P	EUA	60	7,1	28	Rose
Nikoskelainen E e cols.	1981	R	Finlândia	17	3-23	70,5	ND
Isayama e cols.	1982	P	Japão	84	5,2	8,3	Schumacher
Stendal-Brodin e Link	1983	R	Suécia	30	11	33	ND
Kinnunen	1983	P	Finlândia	4	5,1	19	Schumacher
Landy	1983	P	Austrália	10	26	56	McDonald e Halliday (1977)
Parkin PJ e cols.	1984	R	Inglaterra	20	17,9	35	McDonald e Halliday (1977)
Mapelli e cols.	1985	P	Itália	54	9,2	25	Perki/Clifford Rose (1979)
Hely MA e cols	1986	P	Austrália	82	4,7	27	Perkin e Clifford Rose (1979)

(Continuação da Tabela 1)

Francis DA e cols.	1987	R	Inglaterra	101	11,6	50,5	McDonald e Halliday (1977)
Rizzo e cols.	1988	P	EUA	60	14,9	35	Perkin e Rose e Schumacher
Sanders e cols	1989	R	Holanda	48	0,5 a 3,5	60	ND
Alvarez e cols.	1989	R	Chile	23	9,7	4,3	Poser
Frederiksen JL e cols.	1989	P	Dinamarca	50	0,9	14	ND
Gronning M. e cols.	1989	P	Noruega	36	12	14	Rose
Anmarkrud N e Slettnes ON	1989	R	Noruega	30	2-11	33	Poser
Sandberg-Wolheim M e cols.	1990	P	Suécia	86	12,9	38,4	McDonald e Halliday (1977)
Jacobs e cols.	1991	P	EUA	48	4	19	ND
Lana-Peixoto	1991	R	Brasil	88	4,6	10,2	Poser
Scholl GB e cols.	1991	P	EUA	81	3,5	38	Perkin e Rose
Martinelli V e cols.	1991	P	Itália	37	1	19	McDonald e Halliday (1977)

(Continuação da Tabela 1)

Mapelli G e cols.	1991	P	Itália	40	12	15	Schumacher
Ghezzi e cols.	1991	P	Itália	102	2	13	Poser
					4	30	
					6	38	
					8	49	
Frederiksen e cols.	1992	P	Dinamarca	42	2,2	28,9	ND
Congia S e cols.	1993	R	Itália	69	5-13	42	Poser
Kelly MA e cols.	1993	P	Inglaterra	70	5	61	Poser
Morrissey e cols.	1993	P	Inglaterra	44	5	52,3	Poser
Soderstrom M e cols.	1994	P	Suécia	60	0,5-3	28	Schumacher
Rodriguez e cols.	MS 1995	R	EUA	156	10	39	Poser
					20	49	
					30	54	
					40	60	

(Continuação da Tabela 1)

Soderstrom M.	1995	P	Suécia	74	0,5 a 3,3	25,7	Schumacher
Morrissey RP e cols	1995	P	Inglaterra	14	4	21	Poser
Frederiksen e cols.	1996	P	Dinamarca	48	1	16	Poser
Ghezzi e cols.	1996	P	Itália	85	5,2	35	Poser
Lucchinetti e cols.	1997		EUA	79	10	13	Poser
					20	19	
					30	22	
					40	26	
Rio J e cols.	1997	P	Espanha	35	4	14	Poser
ONTT	1997	R	EUA	388	5	27	Poser
Corona-Vazquez e cols.	1997	R	México	110	2	12	Poser
Devá e cols.	1998	R	Espanha	28	4,5	7,7	Poser
Soderstrom e cols.	1998	P	Suécia	147	5	36	Poser
Tumani H. e cols.	1998	P	Alemanha	36	4	41	Poser

(Continuação da Tabela 1)

Ghezzi e cols	1999	P	Itália	102	2 4 6 8	13 30 37 42	Poser
Landy	1999	R	Austrália	104	9 a 42	61	Poser
Druschky e cols.	1999	P	Alemanha	26	8	54	Poser
Hamard e cols.	2000	R	França	27	15	20	Poser
Lana-Peixoto	2001	R	Brasil	27	16	3,7	Poser
Wang e cols.	2001	R	Singapura	31	2,4	6,5	ND
ONTT	2003	P	EUA	38	10	56	Poser
Yin e cols.	2003	P	Suécia	82	3,8	48	Poser
Sastre-Garriga J e cols.	2003	P	Espanha	51	1	35	Poser
Sastre Garriga J e cols.	2004	P	Espanha	56	3,3	18	McDonald (2001)
Kheradvar A. e cols.	2004	P	Iran	55	4	36	Poser
Tintore e cols.	2005	P	Espanha	123	3,5	37	McDonald (2005)
Nilsson e cols.	2005	P	Suécia	86	26	40	Poser

Lin e cols.	2006	R	Tailândia	109	5	14,3	Poser
Chang e cols.	2007	R	Tailândia	43	10	11,6	Poser
ONTT	2008	P	EUA	300	15	50	Poser e McDonald (2005)
Konstatin e cols.	2010	P	EUA	110	1,9	25,4	Poser
Kazin e cols.	2010	R	Paquistão	253	10	24	ND
Swanton e cols.	2010	P	Inglaterra	142	5,2	57	McDonald (2005)
Morrow e cols.	2010	R	Canadá	116	10	42,2	McDonald (2005)
Balashov e cols.	2010	R	EUA	110	2,3	23,6	Poser
Mamarabadi	2011	R	Irã	211	2	27	McDonald (2005)
Ismail S e cols.	2012	R	Malásia	31	1,5-5	3,2	McDonald (2005)
Pedro-Egbe CN e cols.	2012	R	Nigéria	27	5	0	ND
Maalouly G e cols.	2012	R	Líbano	84	5	61	Poser ou McDonald (2005)

n: número de pacientes portadores de neurite óptica desmielinizante isolada, R: retrospectivo, P: prospectivo, ND: não definido.

3.1.1 Estudos retrospectivos

Vários estudos europeus relataram conversão de NODI em EM em taxas iguais ou superiores a 50% (HUTCHINSON, 1976; FRANCIS et al., ANMARKRUD et al., 1989; SANDERS et al., 1989; CONGIA et al., 1989). Estas taxas são menores nos estudos americanos (BALASHOV et al., 2010; KURLAND et al., 1966; PERCY et al., 1972; RODRIGUEZ et al., 1995; LUCCHINETTI et al., 1997; MORROW et al., 2010; KONSTATIN et al., 2010), possivelmente, refletindo diferenças geográficas e raciais, assim como diferentes critérios no diagnóstico da EM. Há poucos estudos epidemiológicos na América Latina publicados até o presente (LANA-PEIXOTO et al., 2001; LANA-PEIXOTO et al., 2001; ALVAREZ et al., 1989; CORONA-VAZQUEZ et al., 2012).

3.1.1.1 Estudos europeus

LYNN e cols., na Irlanda do Norte, conduziram estudo retrospectivo com 67 pacientes portadores de NODI. A taxa de conversão em EM encontrada foi de 85%, durante um seguimento médio de 18 anos (LYNN et al., 1959).

BRADLEY e cols., na Inglaterra, conduziram estudo retrospectivo, com 66 pacientes portadores de NODI, incluindo aqueles com NO recorrente. A taxa de conversão de NODI em EMCD encontrada foi de 20%. Foram incluídos, nesse percentual de 20%, também os pacientes portadores de NMO. O tempo médio de seguimento foi de 10,2 anos. Nesse estudo, pacientes com NODI no olho esquerdo, pacientes mais jovens e aqueles sem dor ocular, no momento da NODI, tiveram menor risco de conversão em EMCD. A presença ou ausência de edema de papila, o grau de perda visual e o mês em que ocorreu a NODI não tiveram valor significativamente estatístico na conversão de NODI em EMCD. (BRADLEY et al., 1968).

NIKOSKELAINEN e cols., na Finlândia, conduziram estudo com 117 pacientes portadores de NODI, durante tempo de seguimento de três a 23 anos. Em 51 pacientes (43,58%), a NODI foi bilateral e em 26% recorrente. Em 49,6% dos pacientes, foi diagnosticada EM provável ao final do tempo de seguimento. (NIKOSKELAINEN et al., 1974).

STENDAL-BRODIN e cols., na Suécia, conduziram estudo retrospectivo de 30 pacientes portadores NODI, durante seguimento médio de cinco anos (STENDAL-BRODIN et al., 1978). Nesse trabalho, o risco de desenvolver EM aumentou, significativamente, com a presença de BOC no LCR. Neurite óptica recorrente também foi mais frequente no grupo que converteu em EM. O risco de conversão de NODI em EM, em 11 anos, foi de 33%.

HUTCHINSON e cols., na Irlanda do Norte, conduziram estudo retrospectivo com prontuários de 127 pacientes portadores de NODI, tendo observado taxa de conversão de 78% durante período de seguimento de 15 anos. A taxa de conversão foi maior nos pacientes portadores de NO bilateral do que nos portadores de NODI unilateral (HUTCHINSON et al., 1976).

PARKIN e cols., na Inglaterra, conduziram estudo de 20 pacientes portadores de NODI bilateral num período de seguimento médio de 17,9 anos. A conversão em EMCD ocorreu em 7 pacientes (35%). Os critérios utilizados para o diagnóstico de EM foram os de McDonald e Halliday (MCDONALD et al., 1977), que estão detalhados no Anexo 11.9. (PARKIN et al., 1984).

MAPELLI e cols., na Itália, conduziram estudo retrospectivo com 40 pacientes portadores de NODI. Dez pacientes (25%) converteram em EM. O risco de conversão foi maior nas mulheres, nos pacientes com idade entre 20 e 40 anos e naqueles com NO recorrente (MAPELLI et al., 1985).

FRANCIS e cols., na Inglaterra, conduziram estudo com 101 pacientes portadores de NODI, durante período de seguimento de 11,6 anos. Em 70% dos pacientes com NODI, havia lesões, à IRM do encéfalo ao início da NODI. Nesse trabalho, 51 pacientes (50,49%) desenvolveram EMCD (FRANCIS et al., 1987).

ANMARKRUD e cols., em Copenhagem, conduziram estudo retrospectivo de 30 pacientes, portadores de NODI, durante tempo de seguimento de dois a 11 anos. A conversão de NODI em EM ocorreu em 10 pacientes (33%) Nos pacientes com exame inicial de LCR apresentando BOC, o risco de desenvolver EM aumentou para 79% e naqueles com o exame normal do LCR, o risco de conversão caiu para 10% (ANMARKRUD et al., 1989).

SANDERS e cols., na Holanda, conduziram estudo retrospectivo de 48 pacientes portadores de NODI. O período de seguimento variou de seis meses a 3,5 anos. Durante o tempo de seguimento, quatro pacientes (8,3%) apresentaram NODI recorrente. A taxa de conversão em EM, ao final do período de seguimento, foi de 60% (29/48 pacientes). Os autores concluíram que os fatores preditivos mais importantes para a conversão de NODI em EM são o PEV anormal e o exame físico (SANDERS et al., 1989).

CONGIA e cols., na Itália, conduziram estudo de 69 casos de NODI. No período de seguimento de quatro anos, vinte e nove (65,9%) dos 44 pacientes, com idade entre 21 e 40 anos, desenvolveram EM e apenas oito (32%) do restante de pacientes desenvolveu EM ($p < 0,001$). O sexo, o grau de acometimento visual e o lado do olho afetado não foram estatisticamente significativos na conversão de NODI em EM (CONGIA et al., 1993).

DEVÁ e cols., na Espanha, conduziram estudo retrospectivo de 28 pacientes com NODI. O período médio de seguimento foi de 4,5 anos. Em 40% dos pacientes, foram encontradas lesões focais desmielinizantes à IRM do encéfalo ao início da NODI. Apenas dois pacientes (7,7%) desenvolveram EMCD. Nenhum paciente com IRM do encéfalo ao início da NODI normal desenvolveu EMCD. A taxa de conversão, encontrada nesse estudo, foi baixa, com risco maior para aqueles pacientes com IRM do encéfalo ao início da NODI anormal. Os autores atribuíram a baixa taxa de conversão ao tamanho da amostra, ao tipo de estudo e à prevalência de EM na região (DEVÁ et al., 1998).

HAMARD e cols., na França, conduziram estudo retrospectivo de 27 crianças (idade média de 10 anos), portadoras de NO aguda, no período de 1982 a

1997. O acometimento ocular bilateral foi mais frequente e a história de vacinação ou episódio infeccioso recente, também. A conversão em EM foi rara (20%) (HAMARD et al., 2000).

3.1.1.2 Estudos asiáticos

KAHANA e cols., em Israel, conduziram estudo de 105 pacientes, portadores de NODI. Durante período de seguimento médio de 9,5 anos, 27 (28%) dos 105 pacientes desenvolveram EMCD. O risco de conversão em EMCD foi maior nos pacientes mais jovens no momento da NODI (KAHANA et al., 1976).

WANG e cols., em Singapura, conduziram estudo retrospectivo, de 31 pacientes, portadores de NODI, num período de 52 meses. Apenas dois pacientes (6,5%) converteram em EM (WANG et al., 2001).

CHANG e cols., em Taiwan, conduziram estudo retrospectivo de 10 anos e mostraram baixa taxa de conversão de NODI em EM. Foram analisados 43 portadores de NODI, 19 pacientes (44%) com NO retrobulbar e 24 (56%) com papilite. A incidência de EM nos pacientes com IRM do encéfalo anormal foi significativamente maior que naqueles com IRM normal ($p=0,002$). Segundo os autores, a alta prevalência do edema de disco óptico nessa população pode ser a causa da menor incidência da EM em pacientes asiáticos. O grupo de NO retrobulbar teve uma maior associação com o risco de converter em EM. A taxa de conversão de NODI em EM encontrada foi de 11,62% (CHANG et al., 2007).

KAZIM e cols., no Paquistão, conduziram estudo retrospectivo de 253 pacientes com NODI durante período de seguimento de 17 anos. O risco de desenvolver EM foi de 14,6% em cinco anos e de 24% em 10 anos. Os pacientes que apresentavam pelo menos uma lesão à IRM do encéfalo inicial (218 pacientes) apresentaram um risco de conversão de 68%, em 10 anos e os que não apresentavam lesões à IRM, apresentaram um risco de 14% ($p<0,001$). O sexo feminino, a NO recorrente e a ocorrência de NO nos meses de inverno também foram associados a um aumento no risco de conversão em

EM ($p \leq 0,001$). A gravidade da NO também foi maior nos pacientes que converteram em EM (KAZIM et al., 2010).

MAMARABADI e cols., no Irã, conduziram estudo retrospectivo de 109 pacientes portadores de NODI. Foram identificados como fatores de risco para conversão de NODI em EM: sexo feminino, NO bilateral, anormalidades à IRM do encéfalo ($p < 0,001$) e terapias com altas doses (cinco gramas) de corticosteróides ($p < 0,001$). As probabilidades cumulativas de desenvolver EM, em dois e cinco anos, foram, respectivamente, 27 e 45%. Os autores concluíram que a IRM do encéfalo anormal é o fator preditivo isolado mais importante para conversão de NODI em EM (MARABALDI et al., 2011).

ISMAIL e cols., na Malásia, conduziram estudo retrospectivo com 31 pacientes portadores de NODI, com idade média entre 21 e 30 anos, durante período de seguimento de 18 a 60 meses. O risco de conversão em EM foi extremamente baixo (3,2%). Em 16,1% dos pacientes, houve recorrência da NODI durante o período de seguimento (ISMAIL et al., 2012).

MAALOULY e cols., na Malásia, conduziram o mais recente estudo retrospectivo, publicado na literatura, analisando as alterações do LCR e o risco de desenvolver EM. Foram analisados 84 pacientes portadores de NODI: com idade média foi 36 anos \pm 10 anos. Dez pacientes apresentavam NO bilateral. Ao final do tempo de seguimento de cinco anos, 61% dos pacientes converteram em EM. Converteram em EM 69% dos pacientes que apresentavam alterações à IRM do encéfalo ao início da NODI. As anormalidades do LCR aumentaram em quatro vezes o risco de conversão em EM (MAALOULY et al., 2012).

3.1.1.3 Estudos na América do Norte

KURLAND e cols., nos EUA, conduziram estudo da história natural da EM, baseado na experiência com 183 homens do exército americano, com NODI durante o período da Segunda Guerra Mundial. A taxa de conversão em EM foi de 11,5% durante seguimento de 15 anos. Foram considerados fatores de

risco, estatisticamente significativos, no aumento do risco de conversão de NODI em EM: Anisocoria no momento da instalação da NODI, visão pior que 20/20, no ataque da NODI e nível educacional com 12 anos ou mais de estudo antes da instalação da NODI (KURLAND et al., 1966).

PERCY e cols., nos EUA, descreveram uma série retrospectiva com 24 pacientes portadores de NODI. A idade média de início da NODI foi de 31 anos. O tempo médio de seguimento foi de 18 anos. Converteram em EM, nesse período, quatro pacientes (17%) (PERCY et al., 1972).

RODRIGUEZ e cols., nos EUA, conduziram estudo retrospectivo de 156 pacientes com NODI. A análise mostrou que 39% dos pacientes converteram em EMCD, em 10 anos de seguimento; 54% em 30 anos e 60% em 40 anos. Não houve diferença na taxa de conversão entre homens e mulheres (RODRIGUEZ et al., 1995).

LUCCHINETTI e cols., nos EUA, conduziram estudo retrospectivo com 94 crianças, com idade inferior a 16 anos, que se apresentaram com NODI. A história detalhada foi obtida de 79 pacientes, com tempo de seguimento médio de 19,4 anos. Dessas 79 crianças, 13% desenvolveram EMCD em 10 anos de seguimento; 19% em 20 anos; 22% em 30 anos e 26% em 40 anos. A presença de NO bilateral ou de NO recorrente aumentou o risco de conversão. Esse estudo, também, confirmou a observação de que o risco de conversão de NODI em EM é menor em crianças, comparadas com adultos. A razão para isso é desconhecida (LUCCHINETTI et al., 1997).

KAUFMAN publicou trabalho recomendando o tratamento da NODI com MPIV, na dose de 1 grama/dia, por três dias, seguidos de 11 dias de corticosteróide. Enfatiza ainda, a importância da IRM do encéfalo, em pacientes portadores de NODI, para estabelecer o risco de conversão em EM (KAUFMAN, 1999).

MORALES e cols., nos EUA, analisaram retrospectivamente a taxa de conversão de NODI em EM, em 15 crianças menores que 15 anos. Doença febril, nas duas semanas que precederam a instalação da NODI, foi descrita

em 66% dos pacientes. Quatro pacientes (26%) desenvolveram EM. Pacientes com envolvimento unilateral tiveram excelente prognóstico visual (100% > 20/40), mas uma taxa maior de conversão em EM (75%). Esse trabalho conclui que, apesar do prognóstico visual ser pior nas crianças que nos adultos, o desenvolvimento de EM em crianças é menos frequente (MORALES et al., 2000).

MORROW e cols., no Canadá, estudaram 116 pacientes portadores de NODI, durante período de *seguimento* de 10 anos, encontrando taxa de conversão em EM de 42,2%. A idade média dos pacientes, no momento da apresentação da NODI, foi de $36,4 \pm 10,2$ anos. Sete pacientes (6%) apresentaram NO bilateral. Os fatores preditivos mais importantes para a conversão foram a presença de, pelo menos, uma lesão à IRM do encéfalo e história de um evento desmielinizante prévio não confirmado clinicamente (MORROW et al., 2010).

KONSTATIN e cols., nos EUA, em estudo retrospectivo, dividiram uma amostra de 110 pacientes portadores de NODI, em dois grupos: Portadores ou não de lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI. Cada grupo foi subdividido em quatro sub-grupos, baseados na estação do ano onde a NODI foi diagnosticada: Inverno, primavera, verão e outono. A maior proporção de pacientes com NODI, com lesões à IRM do encéfalo, teve o início dos sintomas na primavera (41,7%). Após período de seguimento de $22,8 \pm 27,6$ meses, EMCD foi diagnosticada em 26 pacientes (25,45%) com lesões à IRM do encéfalo e dois pacientes com IRM do encéfalo normais. O aumento da incidência de NODI, nos meses de primavera, foi verificado tanto nos pacientes com lesões à IRM do encéfalo, que converteram em EMCD, quanto naqueles com lesões à IRM que não converteram em EMCD (KONSTATIN et al., 2010).

BALASHOV e cols., nos EUA, descreveram série com 110 pacientes com NODI aguda unilateral com idade média de $35,4 \pm 0,9$ anos. Os pacientes foram distribuídos em grupos, de acordo com a estação do ano onde foi feito o diagnóstico da NODI: inverno, primavera, verão e outono. Dos 110 pacientes,

72 (65,45%) apresentavam lesões desmielinizantes assintomáticas à IRM do encéfalo. A maior proporção de pacientes, com lesões assintomáticas à IRM do encéfalo teve o início dos sintomas na primavera (41,7%), comparada com 13,2% de pacientes com NODI sem lesões à IRM do encéfalo. EMCD foi diagnosticada em 26 pacientes (23,63%) durante o tempo de seguimento médio de 27,6 meses. Esse estudo descreveu, pela primeira vez, que pacientes, com lesões desmielinizantes assintomáticas, têm incidência aumentada de NODI nos meses de primavera, comparados com pacientes sem lesões desmielinizantes (BALASHOV et al., 2010).

3.1.1.4 Estudos na América Latina

ALVAREZ E CÁRDENAS, no Chile, conduziram estudo retrospectivo com 23 pacientes portadores de NODI. Desses 23 pacientes, oito (34,78%) eram crianças com idade de sete anos ou menos. Entre as crianças, seis apresentavam NO bilateral. O tempo médio de *seguimento* foi de 9,7 anos. Apenas um (4,3%) desses pacientes desenvolveu EMCD. Se as crianças fossem excluídas do grupo estudado, apenas um (6,66%) em 15 pacientes teria desenvolvido EMCD após período de seguimento de oito anos (ALVAREZ et al., 1989).

Há, na literatura, apenas dois estudos brasileiros (LANA-PEIXOTO et al., 2001; LANA-PEIXOTO et al., 1991), retrospectivos, que analisaram o risco de conversão de NODI em EMCD.

LANA-PEIXOTO E LANA-PEIXOTO publicaram estudo, quando a IRM ainda não era um método difundido e de fácil acesso à população brasileira, com 88 pacientes com NODI e mostraram um risco cumulativo de 10,2% de conversão em EMCD num período de *seguimento* de até nove anos (mediana 4,6 anos). Esse risco foi de 13,9% para as mulheres e de 7,7% para os homens. O intervalo mediano entre a NODI e a EMCD foi de 12 meses. Dois terços dos pacientes, que desenvolveram EMCD, apresentaram envolvimento, predominantemente, medular (LANA-PEIXOTO et al., 1991).

LANA-PEIXOTO E ANDRADE publicaram outra série com 27 crianças com idade até 16 anos, portadoras de NODI. Apenas uma criança desenvolveu EMCD, no período de 16 anos, mostrando que a taxa de conversão em EMCD é mais baixa em crianças que em adultos (LANA-PEIXOTO et al., 2001).

CORONA-VAZQUEZ e cols., no México, conduziram estudo retrospectivo com 110 casos de NODI. O tempo médio de seguimento foi de sete anos. Evoluíram em EMCD 13 pacientes (12%). A dor ocular foi relatada pela maioria dos pacientes com NODI e por apenas dois dos pacientes que desenvolveram EMCD ($p < 0,03$). As células ($p = 0,06$) e as proteínas ($p = 0,006$) do LCR tenderam a aumentar nos pacientes que converteram em EMCD. Nesse estudo, a presença de dor ocular foi a principal característica que diferenciou pacientes com NODI primária daqueles que desenvolveram EMCD (CORONA-VASQUEZ et al., 1997).

3.1.1.5 Estudo africano

Um único trabalho africano foi publicado na Nigéria, em série retrospectiva, com 27 pacientes portadores de NODI, durante período de seguimento de cinco anos. Todos os pacientes foram tratados com prednisona oral 1 mg/Kg de peso durante duas semanas. A média de idade, para início da NODI, foi de $26,7 \pm 12,1$ anos. Dezenove pacientes (70,4%) apresentaram NODI unilateral, enquanto oito (29,6%) apresentaram NO bilateral. Nenhum dos pacientes desse estudo converteu em EM durante o período de seguimento. Os autores concluíram que, de acordo com os resultados do trabalho e os dados da literatura, a incidência de EM é muito rara em negros. Salientaram ainda que, no estudo, o tempo de seguimento foi pequeno e a IRM do encéfalo não foi realizada em nenhum paciente (PEDRO-EGBE et al., 2012).

3.1.1.6 Estudo australiano

Em 1999, Landy publicou novo trabalho retrospectivo para determinar o risco de conversão de NODI em EM. Foram selecionados 130 casos de NODI, onde a idade de início da NODI variou de oito a 50 anos. Apresentaram NODI

recorrente 35 (26,92%) dos 130 pacientes selecionados. O período de seguimento variou de nove a 45 anos. A taxa de conversão em EM foi de 61%. Na maioria dos casos, a conversão se deu no primeiro ano após a NODI. O autor concluiu que à medida que se estende o tempo de seguimento, aumenta o risco de conversão em EM (LANDY, 1999).

3.1.2 Estudos prospectivos

3.1.2.1 Estudos europeus

ROSE publicou estudo, na Inglaterra, com 172 casos de NODI. A incidência de NODI foi mais comum no sexo feminino (proporção 2:1). O período de seguimento variou de seis meses a sete anos. A taxa de conversão de NODI em EM foi de 55% durante esse período. Os fatores que aumentaram o risco de conversão de NODI em EM, nesse trabalho, foram a idade mais jovem, a presença do fenômeno de Uhthoff, a NODI recorrente e a palidez do nervo óptico no momento da instalação da NODI (ROSE, 1970).

SANDBERG-WOLHEIM, na Suécia, conduziu estudo, prospectivo, onde foram analisados 61 pacientes com NODI. Dos 61 pacientes estudados, 56 foram seguidos durante o tempo de seguimento de sete meses a seis anos. Desse grupo de 56 pacientes, 11 (19,64%) desenvolveram EM. Seis pacientes (54,54%) converteram em EM dentro do primeiro ano após a NODI. No momento da instalação da NODI, cinco pacientes (45,45%), dos 11 que converteram em EM apresentavam pleocitose e BOC no liquor. O autor concluiu que o LCR é, usualmente, normal no momento da instalação da NODI e que o LCR normal não exclui a possibilidade de conversão em EM (SANDBERG-WOLHEIM, 1975)..

KINNUNEN, na Finlândia, publicou estudo com 296 portadores de NODI, em duas regiões diferentes da Finlândia. A taxa de conversão de NODI em EM, no período médio de seguimento de 5,1 anos, foi de 19%. Quando a análise de sobrevivência foi utilizada, a probabilidade de desenvolver EM foi de 38% em Uusimaa e 24% em Vaasa, nove anos após a instalação da NODI. Os critérios

utilizados para o diagnóstico de EM foram os de Schumacher (SCHUMACHER et al., 1965) que estão descritos no anexo 11.7. (KINNUEM, 1983).

LIGHTMAN e cols., na Inglaterra, conduziram estudo com 46 pacientes portadores de NODI. Após tempo de seguimento de 3,5 anos, 13 pacientes (28%) converteram em EMCD. O risco de conversão foi maior nos pacientes que apresentavam alterações vasculares no fundo de olho (8/14) do que nos que não apresentavam alterações vasculares (5/32), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,02$); (LIGHTMAN et al., 1987).

RIZZO E LESSEL, na Inglaterra, estudaram prospectivamente, 60 pacientes portadores de NODI. A taxa de conversão de NODI em EM, no período de seguimento de 14,9 anos, foi de 35% (21 pacientes). No tempo de seguimento de 15 anos, 74% das mulheres e 34% dos homens converteram em EM e no tempo seguimento de 20 anos, 91,3% das mulheres e 44,8% dos homens converteram em EMCD. O risco de converter em EM foi 3,4 vezes maior nas mulheres do que nos homens. A idade de instalação da NODI entre 21 e 40 anos apresentou um efeito discreto no aumento do risco de conversão em EM. A recorrência da NO não teve valor significativo na taxa de conversão (RIZZO and LESSEL, 1998).

FREDERIKSEN e cols., na Dinamarca, analisaram 50 pacientes portadores NODI. A IRM do encéfalo foi realizada, em média, até 16 dias após a instalação da NODI e mostrou lesões assintomáticas na substância branca em 62% dos pacientes. Sete pacientes (14%) converteram em EM durante um período médio de seguimento de 11 meses. O estudo concluiu que pacientes com alterações precoces à IRM do encéfalo têm risco aumentado de desenvolver EM (FREDERIKSEN et al., 1989).

GRONNING e cols., na Noruega, conduziram estudo (GRONNING et al., 1989) com 41 pacientes portadores de NODI. Em 35 desses pacientes, o primeiro episódio de NODI foi unilateral. Dos 41 pacientes, 36 completaram o período de seguimento de 12 anos. Desses 36 pacientes, 42% apresentaram sintomas

compatíveis com EM durante o tempo de seguimento, mas apenas 14% converteram em EMCD (FREDERIKSEN et al., 1989).

SANDBERG-WOLHEIM e cols., na Suécia, realizaram estudo prospectivo, com 86 pacientes portadores de NODI, acompanhados por um período de 12,9 anos. Converteram em EM, nesse período, 33 pacientes (38,37%). A probabilidade cumulativa de desenvolver EM, depois de um episódio isolado de NODI, num período de seguimento de 15 anos foi de 45%. Três fatores de risco foram identificados: Idade mais jovem, alterações no LCR (pleocitose e presença de BOC) no momento da instalação da NODI e a recorrência precoce da NODI. A variação sazonal, do período onde ocorreu a NODI, não teve valor significativo (SANDBERG-WOLHEIM et al., 1990).

MARTINELLI e cols., na Itália, publicaram estudo com 43 pacientes portadores de NODI. Sete (18,91%) dos 37 pacientes que completaram um ano de seguimento, converteram em EM. Todos esses sete pacientes apresentavam alterações à IRM do encéfalo. O estudo concluiu que as alterações à IRM do encéfalo têm valor preditivo na conversão de NODI em EM (MARTINELLI et al., 1991).

GHEZZI e cols., na Itália, analisaram, prospectivamente, a evolução da NODI em 102 pacientes num estudo de tempo de seguimento de $6,5 \pm 2$ anos. A probabilidade de conversão em EM foi de 13% depois de dois anos; 30% depois de quatro anos; 38% depois de seis anos e 49% depois de oito e dez anos. A EM foi diagnosticada em 59% dos pacientes que apresentavam lesões à IRM do encéfalo. O valor preditivo das análises do LCR e do PEV foi pequeno. A conversão em EM ocorreu, com maior frequência, em pacientes com síntese intratecal de IgG (43%) do que naqueles sem (28%). Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. O sexo, a idade e a estação do ano em que ocorreu a NODI não afetaram o risco de conversão. (GHEZZI et al., 1991; GHEZZI et al., 2000).

MAPPELLI e cols., na Itália, conduziram estudo prospectivo, com 40 pacientes portadores de NODI. A NODI unilateral foi detectada em 35 dos casos (87,5%)

a a NODI bilateral em 5 casos (12,5%). A NO bilateral não foi considerada, estatisticamente significativa, como fator de risco para desenvolver EM ($p < 0,20$). Dez pacientes (25%) desenvolveram EM no tempo de seguimento de 10 anos. Nesse estudo, pacientes com recuperação visual pior tiveram mais chance de desenvolver EM do que os que tiveram boa recuperação visual ($p = 0,382$) (MAPELLI et al., 1991).

FREDERIKSEN e cols., na Dinamarca, estudaram prospectivamente, 45 pacientes portadores de NODI, com idade entre 12 e 52 anos (média de 31 anos). Foram analisadas as alterações do LCR e da IRM do encéfalo. Após um tempo de seguimento médio de 27 meses, 13 pacientes (28,88%) desenvolveram EMCD. Todos os pacientes que converteram em EMCD apresentavam alterações à IRM do encéfalo ao início da NODI. Segundo os autores, os achados do LCR não tinham, até o momento dessa publicação, valor preditivo para conversão de NODI em EMCD (FREDERIKSEN et al., 1992).

KELLY e cols., na Inglaterra, realizaram estudo com 70 pacientes portadores de CIS para avaliar a influência do antígeno leucocitário humano (HLA) na progressão para EMCD. No grupo de pacientes portadores de NODI, 61% dos pacientes progrediram para EMCD no período de seguimento de cinco anos. Nesse trabalho, a influência do HLA só foi significativa para a conversão em EM naqueles pacientes que apresentavam lesões à IRM do encéfalo (KELLY et al., 1993).

SODERSTROM e cols., na Suécia, em estudo prospectivo analisaram os resultados da IRM do encéfalo, do LCR e do HLA em 60 pacientes portadores de NODI. Durante período médio de seguimento de dois anos, 17 pacientes (28%) converteram em EMCD. Desses 17 pacientes, 16 (94,11%) apresentavam BOC no LCR feito à época da NODI e 12 pacientes (70,58%) apresentavam três ou mais lesões à IRM do encéfalo. Os autores concluíram que tanto os achados do LCR quanto os da IRM do encéfalo são importantes fatores preditivos para a conversão de NODI em EM (SODERSTROM et al., 1994).

MORRISSEY e cols., na Inglaterra, realizaram estudo com 42 pacientes portadores de NODI, seguidos durante cinco anos. Trinta e sete pacientes (88,09%) apresentavam NODI unilateral, quatro pacientes (12,5%) apresentavam NODI bilateral e três pacientes (7,14%) apresentavam NODI recorrente. A progressão para EMCD foi constatada em 23 (52,27%) dos 42 casos de NODI. O estudo demonstrou que a presença de lesões assintomáticas à IRM do encéfalo é um forte fator preditivo para conversão de NODI em EMCD, no tempo de seguimento de cinco anos (MORRISSEY et al., 1993).

SORDESTROM, na Suécia, analisou 74 pacientes portadores de NODI. Durante o período de seguimento de seis a 40 meses, 19 pacientes (25,67%) converteram em EM (SORDESTROM, 1995).

MORRISSEY e cols., na Inglaterra, conduziram estudo com 14 pacientes portadores de NODI em que foram analisados os dados clínicos, a IRM do encéfalo, o HLA e a análise mitocondrial. Durante tempo de seguimento de 50 meses, três pacientes (21%) desenvolveram EMCD. Os três pacientes que converteram em EMCD apresentavam alterações à IRM do encéfalo, compatíveis com EMCD, e associação com o haplótipo HLA-DR15/DQw6. Apenas um, dos sete pacientes, cujo LCR foi examinado, apresentava BOC no LCR (MORRISSEY et al., 1995).

GHEZZI e cols., na Itália, conduziram estudo com 100 pacientes portadores de NODI, com idade média de 28,9 anos. Oitenta e cinco pacientes foram seguidos regularmente. Durante um tempo de seguimento de 5,2 anos, 28(32%) dos 85 pacientes desenvolveram EMCD. O risco de desenvolver EMCD foi de 35%, independente do sexo e da idade em que a NODI se manifestou. O risco de desenvolver EMCD, depois de quatro anos, foi de 33% em pacientes com lesões à IRM do encéfalo. A presença simultânea de IgG intratecal e lesões à IRM do encéfalo aumentou esse risco para 46% (GHEZZI et al., 1996).

FREDERIKSEN e cols., na Dinamarca, estudaram, prospectivamente, pacientes portadores de NODI, para estabelecer o valor dos potenciais evocados visual (PEV) e sensitivo e da IRM do encéfalo, como fatores preditivos para o surgimento de novas lesões, no tempo de seguimento de um ano. Foram analisados 48 pacientes com NODI, sendo 10 portadores (20,83%) de NODI bilateral. Dos 16 pacientes, com exames paraclínicos alterados, oito (50%) desenvolveram EMCD e nenhum dos pacientes, com exames normais, desenvolveu EMCD. A taxa de conversão em EMCD em um ano foi de 16,66%. Os autores concluíram que pacientes portadores de NODI com sinais paraclínicos anormais, no momento da instalação da NODI, apresentam risco aumentado de conversão em EMCD. Entretanto, nenhum teste isolado foi capaz de prever a evolução para EMCD, possivelmente, em decorrência do curto período de seguimento (FREDERIKSEN et al., 1996).

RIO J e cols., na Espanha, conduziram estudo para determinar a prevalência das anormalidades à IRM do encéfalo, em pacientes portadores de NODI, e o valor preditivo dessas alterações na conversão de NODI em EMCD. Foram estudados 35 pacientes portadores de NODI, com idade média de 31 ± 10 anos. O período de seguimento foi de 29 ± 16 meses. Durante o tempo de seguimento, 14% dos pacientes com NODI desenvolveram EMCD – todos esses pacientes apresentavam anormalidades à IRM do encéfalo ao início da NODI. Nenhum dos pacientes tratados com altas doses de corticosteróides desenvolveu EMCD. O autor concluiu que as anormalidades à IRM do encéfalo, nos portadores de NODI, conferem um elevado risco de conversão em EMCD e atribuiu a baixa taxa de conversão, encontrada no estudo, ao curto período de seguimento (RIO J et al., 1997).

SODERSTROM e cols., na Suécia, analisaram prospectivamente, 147 pacientes portadores de NODI durante cinco anos de seguimento. Em 72% dos pacientes, foram encontradas BOC no LCR. Nesse grupo, com presença de BOC, 53 pacientes (36%) desenvolveram EMCD durante um período de *follow-up* de 15 anos. Dos 116 pacientes, que realizaram a IRM do encéfalo, 64 (55%) apresentavam três ou mais lesões sugestivas de EMCD; 11(9%) apresentavam uma ou duas lesões à IRM do encéfalo e 41 pacientes (35%)

apresentavam IRM do encéfalo normal. Durante o período de observação, 53 pacientes (36%) desenvolveram EMCD. O sexo não foi um fator importante no risco de conversão em EMCD. A presença de três ou mais lesões à IRM do encéfalo e a presença de BOC no LCR foram fortemente associadas ao risco de desenvolver EMCD. Em menos de um ano, metade dos pacientes que apresentavam lesões à IRM do encéfalo e BOC no LCR converteram em EMCD (SODERSTROM et al., 1998).

TUMANI e cols., na Alemanha, conduziram estudo com 36 portadores de NODI, para analisar o valor prognóstico de marcadores imunológicos do sangue e do LCR, associados às alterações à IRM do encéfalo, como fatores preditivos para conversão em EMCD. O parâmetro mais sensível para detecção de inflamação intratecal, nos portadores de NODI, foi a presença de BOC no LCR. No seguimento de quatro anos, 50% dos pacientes desenvolveram EMCD. Dos pacientes que converteram em EMCD, 94% apresentavam BOC no LCR e/ou alterações à IRM do encéfalo. Dos pacientes que apresentavam IRM do encéfalo inicial anormal ou produção intratecal de anticorpos para rubéola, 86% desenvolveram EMCD após quatro anos de seguimento. Seis pacientes com BOC no LCR e IRM do encéfalo normal progrediram para EMCD. Os autores concluíram que as alterações do LCR e do sangue, associadas a IRM do encéfalo, são os métodos de escolha para avaliar o prognóstico dos pacientes portadores de NODI (TUMANI et al., 1998).

GHEZZI e cols., na Itália, conduziram estudo prospectivo com 102 pacientes portadores de NODI. A taxa de conversão de NODI em EMCD foi de 36% em seis anos e de 42% em oito anos, utilizando os critérios diagnósticos de Poser (POSER et al., 1983). Quando a IRM do encéfalo foi analisada, aqueles pacientes que tinham uma ou mais lesões à IRM do encéfalo apresentaram um risco 52% maior de desenvolver EMCD, em oito anos, do que os pacientes que não apresentavam lesões à IRM do encéfalo (GHEZZI et al., 1999).

DRUSCHKY e cols., na Alemanha, conduziram estudo com 26 pacientes portadores de NODI, acompanhados por período médio de 96 meses. Quatorze pacientes (54%) converteram em EMCD durante o tempo de seguimento. Nove

pacientes (64%) converteram em EMCD num período de até dois anos após a instalação da NODI. (DRUSCHLY et al., 1999).

SASTRE-GARRIGA e cols., na Espanha, realizaram estudo prospectivo, com 51 pacientes portadores de NODI, com idade média de 29 anos. Dezoito pacientes (31%) converteram em EMCD num período médio de seguimento de três anos. As anormalidades à IRM do encéfalo foram encontradas em 42 pacientes (82%) e foram associadas ao risco aumentado de conversão de NODI em EMCD. Nesse estudo, a presença de BOC no LCR também, foi associada a um risco maior de conversão de NODI em EMCD (SASTRE-GARRIGA et al., 2003).

YIN e cols., na Suécia, analisaram 82 pacientes portadores de NODI durante período médio de seguimento de 3,8 anos. Nesse estudo, pacientes com instalação da NODI no inverno e também, aqueles com idade menor que 35 anos, apresentaram um risco aumentado de conversão em EMCD. A maior probabilidade de desenvolver EMCD, após três anos de seguimento, foi encontrada nos pacientes que apresentavam três ou mais lesões à IRM do encéfalo ou a presença de BOC no LCR. O risco de conversão de NODI em EMCD, nesse grupo de pacientes, foi de 66%. Ao contrário, o risco de desenvolver EMCD foi de 9% nos indivíduos que apresentavam IRM do encéfalo ao início da NODI normal ou com menos de três lesões e ausência de BOC no LCR (YIN et al., 2003).

SASTRE-GARRIGA e cols., na Espanha, conduziram estudo com 56 pacientes portadores de NODI. Dez pacientes (18%) converteram em EM, no período de seguimento médio de 34 a 40 meses. Os critérios de Barkhof (BARKHOF et al., 1997) foram adotados para o diagnóstico de EM em decorrência de sua alta especificidade como fator preditivo para conversão de síndrome clínica isolada (CIS) em EM. Os critérios de Barkhof estão descritos no anexo 11.5. (SASTRE-GARRIGA et al., 2004).

TINTORÉ e cols., na Espanha, conduziram estudo com 320 pacientes com CIS, sendo 123 pacientes (38,4%) portadores de NODI. O tempo médio de

seguimento foi de 42,1 meses. A taxa de conversão de NODI em EMCD foi de 37%. Os pacientes com lesões à IRM do encéfalo apresentaram um risco maior de conversão de NODI em EM. Nesse estudo, foi constatado que pacientes com NODI têm um risco menor de conversão em EM do que pacientes com outros tipos de CIS. Os autores concluíram ainda que, pacientes portadores de EM, tendo como apresentação inicial NODI, têm melhor prognóstico que outros tipos de CIS (TINTORE et al., 2005) .

NILSSON e cols., na Suécia, conduziram estudo com 86 pacientes portadores de NODI unilateral, em que 33 pacientes (38,3%) converteram em EMCD no período de seguimento de 18 anos. O risco de conversão em EMCD, em 15 anos, foi de 40%. A presença de pleocitose mononuclear ou de BOC no LCR aumentou, significativamente, o risco de conversão (49%) de NODI em EMCD quando comparado com os pacientes que apresentavam LCR normal (23%). Pacientes jovens aqueles que apresentaram a NODI nos meses de inverno, tiveram risco maior de conversão (NILSSON et al., 2005).

SWANTON e cols., na Inglaterra, conduziram estudo prospectivo, com 142 pacientes portadores de NODI. Durante o tempo de seguimento médio de 62 meses, 57% dos pacientes converteram em EM. Os autores concluíram que a presença de uma nova lesão em T2, até três meses depois da instalação da NODI, é o fator preditivo isolado, mais significativo para conversão de NODI em EMCD (SWANTON et al., 2010).

3.1.2.2 Estudos asiáticos

ISAYAMA e cols., no Japão, conduziram estudo prospectivo com 84 pacientes portadores de NODI. A taxa de conversão de NODI em EM encontrada foi de 8,3%, no período de seguimento médio de 5,2 anos. A NODI foi bilateral em 38 pacientes (45,2%). A conversão em EM foi mais frequente em pacientes em que a instalação da NODI ocorreu no inverno (ISAYAMA et al., 1982) .

KHERADVAR e cols., no Irã, conduziram estudo prospectivo com o objetivo de analisar a influência do HLA na conversão da NODI em EMCD. Foram

analisados 55 pacientes, portadores de NODI, durante um período de quatro anos. Vinte pacientes (36%) converteram em EMCD nesse período. Foi encontrada uma forte associação entre os alelos DR, A23 e B21 e o risco da NODI converter em EM. O estudo conclui também que o alelo B51 é um fator de proteção da conversão da NODI em EM. (KHERADVAVAR et al., 2004) .

LIN e cols., na Tailândia, conduziram estudo prospectivo, com 109 pacientes portadores de NODI. A idade média foi de 41,2 anos. Durante o período de seguimento de 3,8 anos, a presença de lesões à IRM do encéfalo e de BOC no LCR foram fortes fatores preditivos para conversão de NODI em EMCD. A idade e época do ano em que ocorreu a NODI também, foram fortes preditores da conversão. Pacientes com idade abaixo de 35 anos, ou com a instalação da NODI nos meses de inverno, apresentaram risco estatisticamente maior de desenvolver EMCD. A probabilidade cumulativa de conversão de NODI em EMCD foi de 5,9% em dois anos e de 14,3% em cinco anos. A maior probabilidade (48%) de desenvolver EMCD, até três anos após a NODI, foi observada nos indivíduos que apresentavam três ou mais lesões à IRM do encéfalo e a presença de BOC no LCR, comparados com os indivíduos que apresentavam IRM do encéfalo normal ou com menos de três lesões e ausência de BOC no LCR (23%). Foram considerados fatores de risco significativos para conversão de NODI em EMCD: o sexo feminino, a NOCI do tipo retrobulbar, a NODI recorrente, o aumento do índice de IgG no LCR e as anormalidades à IRM do encéfalo. Nesse estudo, o tratamento com ou sem MPIV não afetou a AV final (LIN et al., 2006).

3.1.2.3 Estudos na América do Norte

Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)

Em 1988, 15 centros médicos nos Estados Unidos (EUA), com renomados especialistas, coordenados por Roy Beck, da University of South Florida, fundaram o *Optic Neuritis Study Group* (ONSG). Os objetivos do ONSG eram definir com precisão as características dos pacientes com NODI, avaliar o

efeito dos corticosteróides no tratamento da NODI e determinar o risco de desenvolvimento de EMCD, após episódio de NODI, através do *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT)

Nesse estudo clínico, multicêntrico e randomizado, 448 pacientes com história de NODI foram selecionados no período entre 1988 e 1991. Nove pacientes foram excluídos do estudo posteriormente. Foram estudados 448 pacientes com NODI, sendo que 388 foram analisados por período de 15 anos após a NODI.

Os pacientes do ONTT foram randomizados em três grupos. Os pacientes do grupo I receberam prednisona oral 1mg/Kg/dia durante 14 dias; do grupo II metilprednisolona endovenosa (MPIV) 250 mg de seis em seis horas, durante três dias, seguido de prednisona oral 1mg/Kg/d durante 11 dias, enquanto os do grupo III receberam placebo oral durante 14 dias. O tratamento foi iniciado dentro de até oito dias do início dos sintomas visuais.

Os pacientes foram avaliados mensalmente nos seis primeiros meses após o episódio de NODI, um ano após a NODI, anualmente, por quatro anos e após cinco anos, 10 e 15 anos do primeiro episódio de NODI.

As avaliações do efeito do tratamento foram realizadas, primariamente, por medidas da sensibilidade ao contraste e pelo CV e, secundariamente, pela AV e visão cromática (ONSG,1991).

O estudo do *Optic Neuritis Study Group* sobre o perfil clínico da neurite óptica

Em 1991, o ONSG publicou os resultados iniciais do seu trabalho, com as características clínicas da NODI (ONSG,1991).

Os resultados do ONSG mostraram que a NODI ocorre tipicamente em mulheres (80%), brancas (85%) e jovens - com idade média de $31,8 \pm 6,7$ anos.

Os dois sintomas mais importantes, relatados na NODI, foram a baixa de visão e a dor ocular. Usualmente, a dor é espontânea ou à movimentação ocular, seguida de perda visual de intensidade variável que evolui em horas ou dias.

As anormalidades das funções visuais se caracterizaram, principalmente, por perda da sensibilidade ao contraste (98,2%), diminuição difusa da sensibilidade no CV central de Humphrey (97,5%) e diminuição da percepção cromática (93,8%). O envolvimento da AV ocorreu em percentuais menores que das outras funções visuais (89,5%).

Todos os 448 pacientes estudados apresentaram defeito de CV. Perdas difusas da sensibilidade ocorreram em quase metade dos casos. Defeitos localizados foram observados em 20% dos casos, escotomas centrais e paracentrais em menos de 10% dos casos e uma variedade de outras anormalidades nos outros campos visuais realizados.

Nesse estudo, 88% dos olhos afetados pela NODI apresentaram alterações no teste de Ishihara e 94% no teste de Farnsworth-Munsell 100, que é mais sensível, porém mais trabalhoso de ser realizado.

No grupo estudado, 2/3 dos pacientes apresentavam NODI retrobulbar e 1/3 evidências de papilite. A presença de hemorragias peripapilares foi muito rara (6% no estudo do ONTT), assim como de edema intenso.

Outro importante achado desse estudo, foi a ocorrência de anormalidades no olho contra-lateral ao olho afetado pela NODI. Aproximadamente 48% dos pacientes, com NODI num olho, apresentaram anormalidades no olho contra-lateral, incluindo diminuição da AV (13,8%), perda da sensibilidade ao contraste (15,4%), perda da visão cromática (21,7%) e alteração do CV (48%).

Foi observado ainda que, os pacientes que receberam prednisona oral ou MPIV apresentaram recuperação das funções visuais mais rapidamente que o grupo placebo, a diferença sendo maior nos primeiros 15 dias de seguimento e diminuindo subsequentemente.

Segundo os dados do ONTT, 95% dos pacientes com NODI recuperam a visão para 20/40 ou melhor, num período de até 12 meses, independente do tratamento realizado na fase aguda (ONSG, 1991).

Resultados do ONTT – seis e 24 meses de seguimento

Em fevereiro de 1992 o ONTT publicou os resultados dos seis e 24 primeiros meses de tempo de seguimento (BECK et al., 1992; BECK et al., 1993; BECK et al., 1994).

Nesse estudo, foi observado que a recuperação da função visual foi maior no grupo que recebeu MPIV para todas as funções visuais, comparado ao grupo placebo. No tempo de seguimento de seis meses, quando o grupo que recebeu prednisona oral foi comparado com o grupo placebo, não houve diferença na taxa de recuperação das funções visuais. Independente do tratamento realizado, a recuperação da AV foi muito boa após seis meses de seguimento.

Em relação à recorrência da NODI, no seguimento de 24 meses, foi observado que os pacientes que receberam prednisona oral apresentaram maior taxa de recorrência da NODI quando comparados com os do grupo placebo (risco 1,8 vezes maior para qualquer olho; 1,5 maior para o olho afetado e 2,5 maior para o olho contra-lateral).

Com relação ao risco de desenvolvimento de EMCD, antes de dois anos de tratamento, foi observado risco maior no grupo que recebeu prednisona oral (24%) que nos outros grupos (14% no grupo que recebeu MPIV e 20% no grupo placebo).

A razão das diferenças nos efeitos terapêuticos da MPIV e da prednisona oral tem sido atribuída à sua dosagem. É provável que megadoses de corticosteróides tenham efeitos diferentes nos processos auto-imunes.

Em suma, os resultados dos estudos do ONTT (BECK et al., 1992; BECK et al., 1993) mostraram que o tratamento da NODI, com três dias de pulsoterapia com MPIV, na dose de 250 mg de seis em seis horas, seguida de prednisona oral 1mg/Kg /dia acelera a recuperação visual, mas não interfere no resultado da recuperação visual final.

Conclui-se que, o tratamento com apenas a prednisona oral na dose de 1 mg/Kg/dia por duas semanas não melhora o resultado da recuperação visual, mas está associado a um risco maior de recorrência da NODI .

Resultados do ONTT – cinco anos de seguimento

O risco de desenvolver EMCD em cinco anos de seguimento foi de 30% e não houve diferença entre os diferentes grupos de tratamento.

Achados do ONTT mostram que a evolução, após o primeiro episódio de NODI, é geralmente favorável. Em 87% dos pacientes, a AV, ao longo da observação de cinco anos, era $\geq 20/25$ e em 94% $\geq 20/40$ (ONSG, 1997). O déficit neurológico encontrado, após cinco anos de seguimento, foi moderado, na maioria dos pacientes.

O fator preditivo mais importante para a conversão de NODI em EMCD foi a presença de alterações à IRM do encéfalo. O risco de conversão variou de 16% na ausência de lesões à IRM até 51% na presença de três ou mais lesões á IRM do encéfalo.

Independente das alterações à IRM do encéfalo, a ausência de dor ocular, a presença de edema do disco óptico e perda grave da AV foram fatores associados à baixa taxa de conversão de NODI em EMCD.

Resultados do ONTT – 10 anos de seguimento

Em 2003, o ONTT publicou os resultados de 10 anos de seguimento de 388 pacientes portadores de NODI (BECK et al., 2003).

O risco de conversão em EMCD, em 10 anos de seguimento, foi 38%. Pacientes com uma ou mais lesões típicas à IRM do encéfalo ao início da NODI apresentaram risco de 56% e aqueles com nenhuma lesão risco de 22%.

Os pacientes com nenhuma lesão à IRM do encéfalo, sexo masculino e edema de nervo óptico foram associados com risco menor de desenvolver EMCD. Outros fatores, associados a menor risco de conversão em EMCD, foram não percepção de luz (NPL) no exame oftalmológico inicial, ausência de dor ocular e alterações oftalmológicas (edema severo de disco óptico, hemorragia peripapilar ou exsudatos retinianos).

A incapacidade dos pacientes com NODI que converteram em EMCD foi leve, em 10 anos, com 65% dos pacientes tendo o EDSS (Escala expandida de incapacidade) inferior a 3,0. A escala do EDSS está detalhada no Anexo 11.2 (KURTZKE, 1983).

Dois dos pacientes que desenvolveram EMCD no estudo da ONTT morreram, em virtude da doença, nos 10 anos de seguimento. Em um deles a IRM inicial do encéfalo não demonstrava lesões cerebrais.

O grau de incapacidade neurológica não foi associado com a presença ou ausência de lesões à IRM do encéfalo inicial.

Resultados do ONTT – 15 anos de seguimento

Em 2006, foi feita a avaliação final desses pacientes que haviam desenvolvido NODI 15 anos atrás. Os resultados do estudo, publicados em 2008 pelo ONTT (ONSG, 2008), mostraram que a probabilidade cumulativa de desenvolver EMCD 15 anos após o primeiro episódio de NODI isolada é de 50% e está fortemente relacionada à presença de lesões à IRM do encéfalo realizada durante o primeiro ataque de NODI.

Apenas 25% dos pacientes, que não apresentavam lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI, desenvolveram EMCD, neste período de seguimento, comparados com 72% dos pacientes que apresentavam uma ou mais lesões à IRM do encéfalo ao início da doença.

Para pacientes sem lesões à IRM inicial do encéfalo, o risco de desenvolver EMCD foi maior nos cinco primeiros anos após o evento inicial e menor nos anos seguintes. Em 10 anos após a NODI, o risco de desenvolver EMCD foi de 32% quando o paciente apresentava uma ou mais lesões à IRM do encéfalo contra 22% quando a IRM inicial do encéfalo não apresentava lesões encefálicas. Este risco de conversão em EMCD foi maior em mulheres e em brancos, do que em homens e em afro-americanos.

Nos pacientes que apresentavam uma ou mais lesões à IRM do encéfalo inicial, nenhum fator demográfico ou característica clínica interferiu no risco de desenvolver EMCD. Ao contrário, dentre os pacientes que não tinham lesões cerebrais à IRM inicial do encéfalo, apresentavam maior risco de conversão as mulheres (risco três vezes maior); os pacientes que tinham apresentado quadro viral antecedendo a NODI; e pacientes com exame fundoscópico normal à época do início da doença (NO retrobulbar). Por outro lado, fatores preditivos negativos para conversão de NODI em EMCD no grupo com IRM do encéfalo ao início da NODI normal, incluíram o sexo masculino; a presença de edema do disco óptico, hemorragias no disco ou peripapilares; exsudatos retinianos e perda total da visão na instalação da NODI.

A avaliação do EDSS (KURZTKE, 1983) foi feita em 113 pacientes que completaram os 15 anos de estudo do ONTT. Entre esses pacientes 66% apresentavam EDSS < 3,0 e 13 % apresentavam EDSS ≥ 6,0. O grau de incapacidade, avaliado pelo EDSS, não foi relacionado com a presença ou não de lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI. Incapacidade moderada ou severa foi encontrada em 39% dos pacientes sem lesão à IRM do encéfalo ao início da NODI e em 31% dos pacientes com uma ou mais lesões à IRM inicial do encéfalo. Essa diferença foi atribuída ao maior uso de drogas imunomoduladoras nos pacientes que apresentavam uma ou mais lesões à

IRM. TAUB E RUCKER, nos EUA, realizaram o primeiro estudo americano prospectivo, entre 1937 e 1942. Foram analisados 118 pacientes portadores de NODI. A conversão em EMCD ocorreu em 28 pacientes (23%) dos oitenta e sete que completaram o seguimento de 10 anos. Havia 57 pacientes (67,85%) na faixa etária entre 20 e 44 anos, dos quais 26 pacientes (45,6%) converteram em EMCD, no seguimento de 10 anos. Apenas dois pacientes (2,29%) dos que converteram em EMCD haviam apresentado papilite no momento da instalação da NODI (TAUB et al., 1954).

Outros estudos prospectivos na América do Norte:

COMPSTON e cols., nos EUA, conduziram estudo com 146 pacientes portadores de NODI. A taxa de conversão de NODI em EM foi de 62% no seguimento de quatro anos. Quando a análise de sobrevivência foi utilizada, o risco de desenvolver EM após um episódio de NODI, em 15 anos de seguimento, foi de 75%. A recorrência da NODI não foi associada ao aumento do risco de conversão da NODI em EM. Nesse estudo, foram utilizados os critérios diagnósticos de McDonald (MCDONALD et al., 1977) para definir EM (COMPSTON et al., 1978).

COHEN e cols., nos EUA, estudaram prospectivamente, 60 pacientes portadores de NODI. O período médio de seguimento foi de 7,1 anos. Dezesete pacientes (28%) converteram de NODI em EM e quatro pacientes (7%) para EM provável. Seis, dos 17 pacientes que desenvolveram EM, tiveram o diagnóstico no período de até um ano após a instalação da NODI. Nesse estudo, 45% das mulheres e 11% dos homens converteram em EM. Ambos os sexos apresentaram risco elevado de conversão em EM, quando a NODI ocorreu na faixa etária entre 21 e 40 anos. Dentro dessa faixa etária, 51% dos pacientes evoluíram para EM, enquanto nas demais faixas etárias o risco foi de apenas 12%. Houve um risco aumentado de conversão em EM quando a NODI foi recorrente. O curso da EM foi aparentemente benigno durante todo o período de seguimento (COHEN et al., 1979).

JACOBS e cols., nos EUA, conduziram estudo com 48 pacientes portadores de NODI. Vinte e três pacientes (48%) apresentavam uma ou mais lesões à IRM inicial do encéfalo. Todas as lesões eram clinicamente silenciosas e com características sugestivas de EM. Durante quatro anos de seguimento, nove pacientes (19%) converteram em EM. Os autores descreveram uma baixa taxa de conversão em EM em pacientes com IRM inicial do encéfalo normal, mas também com IRM do encéfalo anormal (26%). Essa discrepância nos resultados foi atribuída ao tempo de seguimento no estudo - extremamente variável - de dois meses a 15,5 anos (JACOBS et al., 1991).

SCHOLL e cols., nos EUA, estudaram a presença do fenômeno de Uhthoff e a imagem à IRM do encéfalo, com o desenvolvimento de EM em 81 pacientes portadores de NODI. Trinta e cinco dos pacientes (43%) converteram durante o seguimento de 3,5 anos. Os autores concluíram que as alterações à IRM do encéfalo são mais frequentes nos pacientes que relatam a presença do fenômeno de Uhthoff e que a presença desse é um indicador do desenvolvimento precoce de EM (SCHOLL et al., 1991).

Nos estudos do ONTT (BREX et al., 2002), o risco cumulativo de conversão de NODI em EMCD, ao longo de 15 anos de observação, foi de 50%. O risco aumentou para 72% nos pacientes com uma ou mais lesões à IRM do encéfalo.

3.1.2.4 Estudos na América Latina

Não há nenhum trabalho prospectivo sobre o risco de conversão de NODI em EM publicado na América Latina.

3.1.2.5 Estudos australianos

LANDY, na Austrália, conduziu estudo prospectivo, com 110 pacientes portadores de NODI, no período entre 1953 e 1982. Nesse grupo, 68 pacientes (61,81%) eram do sexo feminino e 42 pacientes (38,18%) do sexo masculino. A idade de instalação da NODI variou de 10 a 50 anos, estando a maioria dos

pacientes entre 20 e 41 anos. O primeiro olho afetado foi o esquerdo em 56 casos e o direito em 54. Em oito casos (7,27%), ambos os olhos foram afetados simultaneamente. Desses oito pacientes, três (37,5%) converteram em EM. Trinta e dois pacientes (29,09%) apresentaram NODI recorrente. Desse grupo de NODI recorrente ou bilateral simultânea, 23 pacientes desenvolveram EM. Dos 110 pacientes, 62 casos (56,32%) desenvolveram EM. A maioria dos pacientes converteu para EM, dentro do período de até dois anos, após a instalação da NODI (LANDY, 1983),.

HELY e cols., na Austrália, conduziram estudo prospectivo, com 82 pacientes portadores de NODI, durante médio de 57 meses. Sessenta e seis pacientes (32%) desenvolveram EM durante esse período. Em 92% dos pacientes, a conversão em EM ocorreu dentro dos primeiros quatro anos após a instalação da NODI. A maior taxa de conversão em EM ocorreu nos pacientes que manifestaram a NODI entre 21 e 40 anos (HELY et al., 1986) . Os critérios diagnósticos utilizados para definir EM foram os de Rose (ROSE, 1976).

Objetivos

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Determinar a taxa de conversão de NODI em EM, em amostra da população brasileira.

4.2. Objetivos secundários

- a) Identificar os fatores preditivos, positivos ou negativos, do risco de conversão de NODI em EM, nesta população.
- b) Comparar a taxa de conversão de NODI em EM, nesta população, com a encontrada em outros países.

Relevância

5. RELEVÂNCIA

Este é o único estudo na América Latina que avalia os fatores de risco para a conversão da NODI em EM, levando em consideração os achados da IRM do encéfalo ao início da NODI.

A determinação do risco de conversão de NODI em EM e de seus fatores preditivos têm importância para o acompanhamento clínico e o tratamento dos pacientes.

Estudos clínicos com drogas imunomoduladoras [estudos CHAMPS (BECK et al., 2002; JACOBS et al., 2000), ETOMS (COMI et al., 2001), BENEFIT (POLMAN et al., 2008; KAPPOS et al., 2007) e PRECISE (COMI et al., 2010)] têm demonstrado que o tratamento precoce da NODI associada a fatores de risco preditivos positivos para a conversão em EM.

Participantes e Métodos

6. PARTICIPANTES E MÉTODOS

Este é um trabalho retrospectivo, em que foram analisados prontuários de pacientes com diagnóstico de NODI ou de EM atendidos no Centro de Investigação de Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM MINAS-UFMG) e no Serviço de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo – UFMG.

6.1. ÉTICA

Este estudo foi aprovado pela Câmara Departamental e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer número ETIC 625/08. Relatório parcial do estudo foi aprovado pelo COEP – UFMG em 26 de outubro de 2012.

(Anexo 11.1)

6.2. SELEÇÃO DE PACIENTES

6.2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo:

1. Pacientes com diagnóstico de NODI, de acordo com os critérios de Perkin e Rose (PERKIN, 1979), com idade entre 18 e 50 anos e com período de seguimento maior ou igual a 6 meses, documentados em prontuários do Serviço de Neuro-Oftalmologia do Hospital São Geraldo e do Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais (CIEM – Minas Gerais) da UFMG, no período entre 1976 e 2011.
2. Pacientes com diagnóstico de EMCD, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser (POSER et al., 1983) ou com diagnóstico de EM de acordo com os critérios de McDonald, 2005 (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005).

6.2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise os pacientes com história ou evidências clínicas ou laboratoriais de doenças infecciosas que poderiam explicar as alterações visuais e neurológicas; portadores de síndrome antifosfolípídica, lúpus eritematoso e outras doenças imunomediadas; portadores de neurite óptica desmielinizante recorrente ou neurite óptica desmielinizante bilateral simultânea; pacientes portadores de Neuromielite Óptica de Devic (NMO), encefalomielite aguda disseminada (ADEM) ou de qualquer outra doença neurológica. Foram excluídos também, pacientes com doenças oftalmológicas (opacidade corneana e cristalínica, vítreo-retinopatias de qualquer natureza, glaucoma, uveíte, etc.) ou distúrbios nutricionais ou carenciais. Excluídos ainda, os pacientes etilistas ou tabagistas e aqueles com história de uso de substâncias tóxicas.

6.3. MÉTODOS

Foram selecionados prontuários de pacientes portadores NODI documentada, atendidos, pela primeira vez, entre janeiro de 1976 e dezembro de 2011.

Pacientes que haviam perdido o seguimento no Serviço de Neuro-Oftalmologia ou no CIEM, foram contatados por carta, e-mail ou por telefone. Uma entrevista estruturada, por telefone, foi feita visando identificar os pacientes com diagnóstico de NODI que tiveram diagnóstico subsequente de EM

Os pacientes selecionados, foram distribuídos em dois grupos:

Grupo I: Pacientes com NODI.

Grupo II: Pacientes com EM em que a NODI foi o primeiro evento desmielinizante, clinicamente manifestado.

Nessa análise foram estudados os seguintes itens: Dados demográficos (idade ao início da NODI, sexo, raça, estação do ano em que instalou a NODI), características clínicas (lateralidade da NODI, presença de dor ocular ou

retrocular, antecedente viral, história familiar, AV, visão para cores, alterações do fundo de olho, tipo de tratamento utilizado na instalação da NODI, recuperação visual, escala de incapacidade) e neuroimagem por ressonância magnética do encéfalo, ao início da NODI e durante o seguimento; e as seguintes características do LCR: número de células, dosagem de proteína, presença de BOC e índice de IgG.

Exame neurológico e exame oftalmológico foram realizados na primeira avaliação de cada paciente e descrito em prontuário.

A AV foi medida em cada olho, separadamente, após correção dos erros refracionais, usando a Tabela de Snellen, com valores convertidos em LogMAR. A tabela para conversão em LogMAR encontra-se no Anexo 11.10

Na análise estatística, os pacientes foram distribuídos em três grupos, de acordo com a AV encontrada ao primeiro exame, da seguinte maneira: perda leve da AV: AV 20/25 a 20/40, perda moderada da AV: AV 20/50 a 20/100 e perda grave da AV: AV < 20/100.

Foi considerada *NODI bilateral simultânea* o acometimento de ambos os olhos, simultaneamente, ou num intervalo de até 30 dias de um olho para outro (BECK et al., 2003; BALCER, 2006)

Foi considerada *NODI recorrente* o acometimento de um olho seguido do acometimento do outro olho, num intervalo maior que 30 dias e também a recorrência da NODI no mesmo olho, em intervalo maior que 30 dias (BECK et al., 2003; BALCER, 2006).

A visão cromática foi avaliada pelo teste das Lâminas Pseudo-isocromáticas de Ishihara (ISHIHARA S.; 2007)

Os pacientes foram distribuídos em grupos, de acordo com as alterações na visão cromática, da seguinte maneira: perda leve - paciente que lê entre sete e nove das lâminas de Ishihara apresentadas, perda moderada - paciente que lê entre quatro e seis lâminas, perda grave - paciente que lê menos que quatro lâminas. A visão cromática foi considerada normal nos pacientes que conseguiram ler todas as lâminas apresentadas.

O exame do fundo de olho foi realizado através da fundoscopia binocular indireta, no paciente em midríase obtida após a utilização de colírio midriático de curta duração (Tropicamida 1%), em ambiente pouco iluminado. A dilatação farmacológica só foi realizada após a realização de todos os testes de visão.

O CV foi realizado por meio da perimetria manual de Goldmann ou da campimetria computadorizada de Humphrey. Os defeitos de CV foram classificados de acordo com o estudo do ONTT (KELTNER et al., 2010).

Para analisar a estação do ano em que ocorreu a NODI, os pacientes foram distribuídos em quatro grupos, de acordo com a data da instalação da NODI: primavera (de 23 de setembro a 20 de dezembro), verão (de 21 de dezembro a 19 de março), outono (de 20 de março a 20 de junho) e inverno (de 21 de junho a 19 de março); de acordo com o Instituto Nacional de Meteorologia (site: www.inmet.gov.br).

Os critérios de Poser (POSER et al., 1983) e de McDonald (MCDONALD et al. 2001), de acordo com a revisão de Polman (POLMAN et al., 2005) para o diagnóstico de EM, foram adotados. Para o diagnóstico de EMCD, um novo surto ou uma nova lesão à IRM foram necessários para caracterizar disseminação no tempo e/ou espaço. Um segundo episódio de NODI, no mesmo olho ou no olho contralateral, não foi considerado suficiente para o diagnóstico de EMCD.

Para quantificar o grau de incapacidade dos pacientes que converteram em EM, foi utilizado o EDSS (*Expanded Disability Status Scale* - Escala Expandida do Estado de Incapacidade) (KURTZKE, 1983).

Os pacientes foram agrupados, de acordo com o EDSS, conforme descrito nos estudos de história natural da EM (LANA-PEIXOTO et al., 2002) e demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Grau de incapacidade dos pacientes, agrupados conforme os estudos de história natural da esclerose múltipla.

EDSS
1,0 – 2,5: Mínima incapacidade
3,0 – 5,5: Dificuldade moderada na marcha
6,0 – 6,5: Dificuldade grave na marcha
7,0 – 7,5: Restrito a cadeira de roda
8,0 – 9,5: Restrito a leito
10: Morte por EM

EM: esclerose múltipla; EDSS: escala expandida de incapacidade.

Fonte: LANA-PEIXOTO et al., 2002.

Lesões típicas de EM à IRM do encéfalo foram definidas, de acordo com os critérios de Barkhof (BARKHOF et al., 1997), como uma ou mais lesões na substância branca, com uma ou mais das seguintes características: \geq três milímetros de diâmetro, forma ovóide e localizada na região periventricular (BARKHOF et al., 1997). Os critérios de Barkhof estão descritos no Anexo 11.5.

Foi considerada IRM inicial de encéfalo, a realizada até 30 dias após a instalação da NODI.

Na análise do LCR, foram observadas a contagem de células, a concentração de proteínas e de glicose e o índice de IgG. Foi considerado glicorraquia normal, valor superior a dois terços da glicemia sérica. Foi considerado pleocitose no LCR valor igual ou superior a seis células/mm³. Foi considerado aumento da concentração de proteína no LCR valor igual ou superior a 45 mg/dl.

As bandas oligoclonais (BOC) não foram analisadas nesse estudo porque o método mais sensível para sua detecção – método por focalização isoelétrica – não estava disponível à época da realização da análise do LCR.

Foi considerado aumento do índice de IgG, valor maior que 0,86 (TURTELLOTTE, 1997).

Os pacientes portadores de NODI foram agrupados, de acordo com os achados da IRM inicial do encéfalo, para análise da taxa de conversão de

NODI em EM, de acordo com os critérios de Poser. Foram analisados, separadamente, os pacientes que realizaram a IRM inicial e os que não realizaram o exame.

Para análise do risco de conversão, segundo os critérios diagnósticos de McDonald, somente foram analisados os pacientes que realizaram a IRM do encéfalo ao início da NODI.

Os pacientes que realizaram a IRM foram distribuídos em dois grupos: pacientes com IRM do inicial normal do encéfalo e pacientes com IRM inicial com presença de lesões encefálicas. O grupo de pacientes com lesões à IRM inicial foi dividido em dois subgrupos: pacientes com uma ou duas lesões encefálicas e pacientes com três ou mais lesões encefálicas.

Para a análise dos fatores preditivos para conversão de NODI em EM os pacientes foram distribuídos em três grupos: (1) pacientes portadores de NODI; (2) portadores de NODI que converteram em EM, segundo os critérios diagnósticos de Poser e (3) pacientes portadores de NODI que converteram em EM segundo os critérios diagnósticos de McDonald.

6.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

6.4.1. Análise descritiva

Todas as características em estudo estão descritas. Os resultados foram obtidos utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e, também, da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e das medidas de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas.

Foram consideradas, estatisticamente significativas, as variáveis que apresentaram valor p inferior a 0,25 no teste de *log-rank* ou valor menor que 0,05 no teste exato de Fisher.

6.4.2. Análise univariada e multivariada

Essa avaliação foi conduzida em duas etapas. Na primeira, foi realizada uma análise univariada através do método de Kaplan-Meier (KAPLAN-MEIER, 1958) para identificar quais variáveis estavam associadas ao tempo de conversão de NODI em EM. A essas informações foram agregados os resultados dos testes de *log-rank* bi-caudal. A quantificação do risco relativo (RR) e do intervalo de confiança (IC) foi feita através do ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox.

A análise multivariada foi realizada a partir do ajuste do modelo de Cox. Participaram do processo de seleção de covariáveis para ajuste do modelo final as características que, na análise univariada, apresentaram valores-p inferiores a 0,25. Elas foram inseridas e retiradas do modelo até que restassem apenas aquelas com significância estatística (valor-p \leq 0,05). A adequação do modelo foi avaliada a partir da análise dos testes de proporcionalidade dos riscos (COLOSIMO et al., 1931; DEAN et al., 1996; R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2008)

Foi avaliada a taxa de conversão de NODI em EM, em períodos de seis meses, um ano, dois anos, cinco anos, 10 anos e 15 anos ou mais, após a instalação da NODI.

Resultados

7. RESULTADOS

7.1. Seleção de pacientes

Foram selecionados, para o presente estudo, 176 pacientes portadores de NODI, com idade igual ou superior a 18 anos. Foram excluídos 23 pacientes que perderam o seguimento em menos de seis meses, 50 com NODI recorrente, 13 com NO bilateral simultânea e 11 com idade igual ou superior a 50 anos ao início da NODI. Assim, formou-se um grupo de 79 pacientes, portadores de NODI, para o estudo.

7.2. Período de seguimento

O período de seguimento dos pacientes, após o início da NODI, variou de seis meses a 30 anos (média de 3,9 anos e mediana de 4,4 anos). Trinta e um pacientes tiveram o tempo de seguimento entre seis e 12 meses; 48 superior a um ano; 39 superior a dois anos; 21 superior a cinco anos; sete superior a 10 anos e sete superior a 15 anos. Três pacientes tiveram tempo de seguimento maior que 20 anos e um paciente teve tempo de seguimento de 30 anos.

7.3. Características demográficas

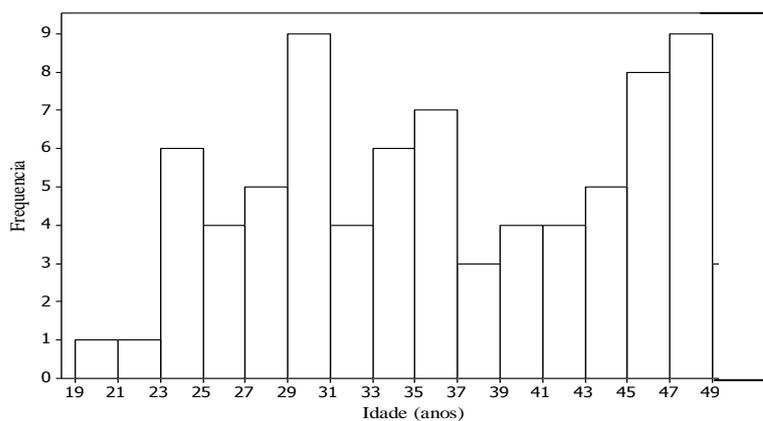
A Tabela 3 demonstra as características demográficas dos pacientes com NODI.

Tabela 3: Características demográficas dos portadores de neurite óptica desmielinizante isolada*

Características	Frequência	
	(n)	(%)
RAÇA		
Branca	56	70,9
Mulato	19	25
Negra	4	5,1
SEXO		
Masculino	23	29,1
Feminino	56	70,8
IDADE AO INÍCIO DA NODI (anos)		
18 a 20 anos	01	1,3
20 a 29 anos	21	26,5
30 a 39 anos	25	31,6
40 a 49 anos	32	40,6
IDADE (média)	36,6	
IDADE (mediana)	36,4	

* (n=79)

A figura 1 representa a distribuição etária da população estudada ao início da NODI.

**Figura 1:** Distribuição etária da população estudada ao início da neurite óptica desmielinizante isolada.

7.4. Características clínicas da NODI

A história de síndrome viral antecedendo a NODI, em até 3 meses, foi descrita em oito pacientes (10,1%). Nenhum paciente apresentava história familiar de EM. Apenas três pacientes (3,8%) apresentaram história familiar de NODI em parentes de primeiro grau (um na mãe e dois em irmãos).

A presença de sintomas neurológicos inespecíficos (parestesias), com duração menor que 24 horas, antecedendo a NODI, foi descrita em 12 pacientes (15,2%). Dor ocular ou retrocular foi relatada em 61 pacientes (72,2%). A NODI afetou o nervo óptico direito em 38 (48,1%) pacientes e o olho esquerdo em 41 (51,9%) pacientes ($p=0,983$).

A incidência da NODI não apresentou uma distribuição uniforme ao longo do ano. A NODI se instalou no verão em 18 pacientes (22,8%); no outono em 27 pacientes (34,2%); no inverno em 24 pacientes (30,4%) e na primavera em 10 pacientes (13,6%) ($p=1,000$); durante período de seguimento de 15 anos.

A AV foi medida no primeiro exame neuro-oftalmológico após o início da NODI. No olho acometido pela NODI, a AV foi normal em 39 pacientes (49,4%), houve perda leve (AV entre 20/25 e 20/40) em 19 pacientes (24%), perda moderada (AV entre 20/50 e 20/100) em sete pacientes (8,9%) e perda grave (AV < 20/100) em 14 (17,7%).

A capacidade de percepção cromática foi avaliada em 71 pacientes. A visão para cores, no olho acometido pela NODI, foi normal em 33 pacientes (46,5%). Em nove pacientes (12,6%), foi observada perda leve da visão para cores, perda moderada foi observada em sete pacientes (9,9%) e perda grave em 22 pacientes (31%). Em oito pacientes (11,2%), foi encontrada perda leve ou moderada da visão para cores no olho contralateral ao olho acometido pela NODI.

O exame de fundo de olho, realizado na fase aguda da NODI, revelou 28 pacientes (35,4%) com fundo de olho normal e 10 pacientes (12,7%) com edema de papila. Em 28 pacientes (35,4%) o exame de fundo de olho não foi

realizado na fase aguda da NODI e em outros 13 pacientes (16,5%), o exame de fundo de olho não foi descrito na primeira consulta neuro-oftalmológica.

De acordo com as alterações do fundo de olho, dos 38 pacientes avaliados na fase aguda da NODI, 28 (73%) foram classificados como NO retrobulbar e 10 (27%) como papilite.

7.5. Características do campo visual

O exame de CV (Goldmann ou Humphrey) foi realizado em 61 pacientes. Em 30 pacientes (49,2%), foi normal, em 14 pacientes (22,9%) foi verificada a presença de defeitos localizados ; em nove pacientes (14,8%) defeitos difusos e em oito pacientes (13,1%) não foi possível a realização de um exame, de boa qualidade técnica, devido à baixa AV.

7.6. Características do LCR

O LCR foi analisado em 58 pacientes (84%). Foi encontrada glicorraquia normal em todos os pacientes. Em 27 pacientes (46,6%), a dosagem de proteína estava aumentada (maior que 45 mg/dl). A contagem de células no LCR foi realizada em 57 pacientes. Pleocitose no LCR (variando de seis a 20 células) foi encontrada em sete pacientes (12,3%). O índice de IgG foi analisado em 25 pacientes (36,2%). O índice de IgG apresentou-se aumentado ($> 0,86$) em oito pacientes (32%) e normal em 17 (68%).

7.7. Características da IRM do encéfalo ao início da NODI

Foram realizadas IRM do encéfalo, na época da instalação da NODI, em 60 pacientes (76%). Em 24 pacientes (40%), a IRM foi normal. Em cinco pacientes (8,3%) foi encontrada apenas uma lesão à IRM do encéfalo sugestiva de EM. Em um paciente foram encontradas duas lesões e em 30 pacientes (50%) foram encontradas três ou mais lesões sugestivas de EM. A

hiperintensidade do nervo óptico foi observada em 18 pacientes (30%). As alterações à IRM do encéfalo estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Características da imagem por ressonância magnética do encéfalo ao início da neurite óptica desmielinizante. *

Características	(n)	(%)
Número de lesões		
0	24	40,0
1	5	8,3
2	1	1,7
≥3	30	50,0
Hiperintensidade no nervo óptico à IRM do encéfalo ao início da NODI	18	30,0

*n=60 pacientes

A Tabela 5 mostra a relação entre o número de lesões à IRM do encéfalo e a estação do ano em que a NODI teve início. Dos 24 pacientes com IRM iniicaldo encéfalo normal, um (4,2%) manifestou a NODI na primavera; seis (25%) no verão; 11 (45,8%) no outono e seis (25%) no inverno. Dos cinco pacientes com uma única lesão sugestiva de EM à IRM do encéfalo, dois pacientes (40%) manifestaram a NODI na primavera, dois (40%) no outono e um (20%) no inverno. O paciente portador de NODI, que apresentou duas lesões à IRM do encéfalo, manifestou a NODI no verão. Dos 30 pacientes com mais de três lesões à IRM do encéfalo, dois (6,6%) manifestaram a NODI na primavera; sete (23,3%) no verão, 11 (36,6%) no outono e dez (33,3%) no inverno. Não houve associação significativa entre a estação do ano em que se manifestou a NODI e o número de lesões à IRM do encéfalo (valor $p = 0,270$).

Tabela 5: Associação entre a estação do ano em que ocorreu neurite óptica desmielinizante isolada e o número de lesões, sugestivas de esclerose múltipla, à imagem por ressonância do encéfalo.

Características	Número de lesões à ressonância do encéfalo									
	Nenhuma		1 lesão		2 lesões		≥ 3 lesões		NR	Valor-p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
ESTAÇÃO DO ANO	0,270 ¹									
Primavera	1	4,2	2	40,0	0	0,0	2	6,6	7	
Verão	6	25,0	0	0,0	1	100,0	7	23,3	3	
Outono	11	45,8	2	40,0	0	0,0	11	36,6	5	
Inverno	6	25,0	1	20,0	0	0,0	10	33,3	4	

NR: Não Realizado; 1:Teste Exato de Fisher

7.8. Características do tratamento da NODI:

O tratamento da NODI foi realizado em 39 pacientes (49,4%). O tratamento foi realizado com prednisona oral em 10 pacientes (25,6%), com metilprednisolona por via intravenosa (MPIV) em 26 pacientes (66,7%) e com prednisona oral, seguida de MPIV, em três pacientes (7,7%).

Em 43 pacientes (54,4%) a recuperação da AV foi completa, em 28 (35,4%), foi incompleta e em oito pacientes (10,2%) não houve recuperação visual, em 15 anos de seguimento.

Dos 43 pacientes em que a recuperação visual foi completa, cinco (11,7%) haviam feito uso de prednisona oral; 15 (34,9%) de MPIV e um (2,3%) paciente não havia utilizado nenhum tratamento. Dos 28 pacientes em que a recuperação visual foi incompleta, quatro (14,3%) haviam feito uso de prednisona oral; nove (32,1%) de MPIV; dois (7,1%) de prednisona oral seguida de MPIV. Dos oito pacientes sem recuperação visual, um (12,5%) paciente havia realizado tratamento com prednisona oral e dois (25%) com MPIV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,491$)

Tabela 6: Recuperação visual em portadores de neurite óptica desmielinizante após tratamento.

CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO DA NODI:	Recuperação visual					
	Completa	%	Incompleta	%	Sem Recuperação	%
Prednisona oral	5	11,7	4	14,3	1	14,3
MPIV	15	34,9	9	32,1	2	28,6
MPIV seguido de prednisona oral	1	2,3	2	7,1	0	0
Não Realizado	22	51,1	13	46,5	5	71,4

MPIV : Metilprednisolona intravenosa, NODI: neurite óptica desmielinizante isolada

7.9. Conversão de NODI em EMCD de acordo com os critérios diagnósticos de Poser.

Dos 79 pacientes com NODI, 19 (24%) converteram em EMCD durante a mediana de tempo de seguimento de 4,4 anos (seis meses a 30 anos).

Seis meses após a NODI, conversão em EMCD havia ocorrido em nove pacientes (11%); um ano após em 14 (18%); dois anos após em 16 (20%); cinco anos após em 17 (21%); e 10 anos após em 19 (24%). Nenhum dos sete pacientes, com tempo de seguimento superior a 10 anos converteu em EMCD, segundo os critérios de Poser.

Tabela 7: Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida segundo os critérios diagnósticos de Poser, de acordo com o tempo de seguimento.

Tempo de seguimento	Número de pacientes acompanhados nesse período	Número de pacientes que converteram em EM (n)	Taxa cumulativa de conversão (%)
6 meses	79	9	11
Até 1 ano	71	14	18
Até 2 anos	39	16	20
Até 5 anos	21	17	21
Até 10 anos	7	19	24
Até 15 anos	7	19	24

A figura 2 mostra o risco de conversão de NODI em EMCD, segundo os critérios diagnósticos de Poser, de acordo com o tempo.

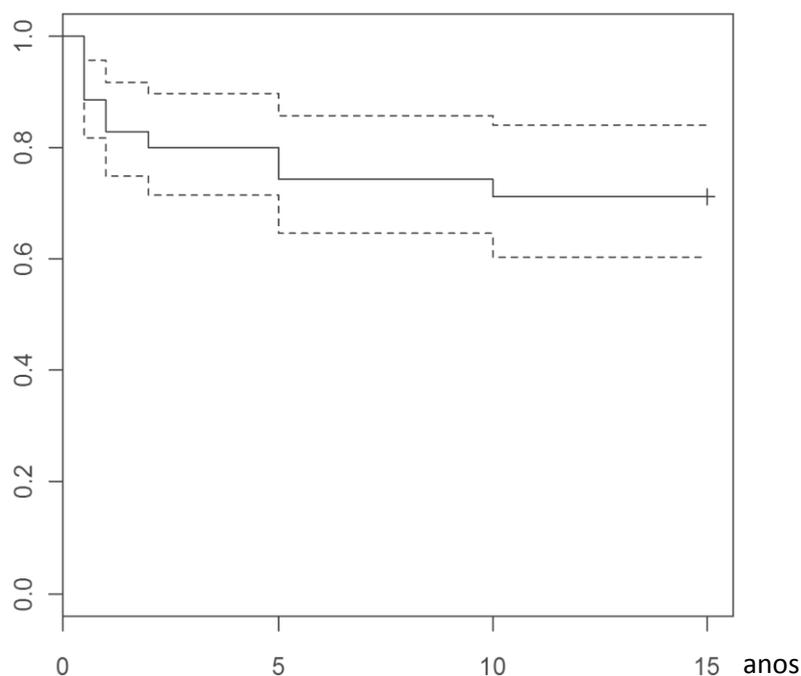


Figura 2: Risco de desenvolver esclerose múltipla após episódio de neurite óptica desmielinizante isolada, segundo os critérios de Poser (curva de Kaplan-Meier).

Foram estudados os fatores preditivos para conversão de NODI em EMCD, nos 19 pacientes portadores de NODI, que converteram em EMCD, segundo os critérios diagnósticos de Poser.

Dos 19 pacientes, que converteram em EMCD, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser, 14 (73,7%) eram do sexo feminino e cinco (26,3%) do sexo masculino ($p=0,917$); 13 eram brancos; quatro mulatos e dois negros ($p=0,458$). A idade média ao início da NODI, desses pacientes, foi de 37,1 anos, sendo a idade mínima de 19 anos e a máxima de 49,5 anos ($p=0,850$). Desses 19 pacientes, cinco (26,3%) converteram em EMCD no verão; cinco (26,3%) no outono; sete (36,9%) no inverno e dois (10,5%) na primavera ($p=0,903$). Dor ocular/periorcular esteve presente em 12 pacientes (63,1%) desse grupo ($p=0,190$).

Dos oito pacientes que apresentavam síndrome viral antecedendo a NODI, apenas um (12,5%) converteu em EMCD, durante seguimento de 15 anos ($p=0,66$). Dos três pacientes que apresentavam história familiar de NODI em parentes de primeiro grau, dois converteram em EMCD durante o período de seguimento ($p=0,486$). Dos 12 pacientes que apresentaram sintomas neurológicos inespecíficos antecedendo a NODI, seis (50%) converteram em EMCD no seguimento de 15 anos ($p=0,746$).

Em relação à AV no olho acometido, dois pacientes (10,5%) apresentaram perda grave da AV; três pacientes (15,8%) perda moderada da AV, sete pacientes (36,8%) perda leve da AV e sete pacientes (36,8%) apresentaram AV normal ($p=0,248$).

O teste de Ishihara foi aplicado em 18 pacientes desse grupo. Em sete pacientes (38,9%) a visão cromática foi normal, em um paciente (5,5%) houve perda leve da visão cromática; em quatro (22,2%) perda moderada e em seis (33,3%) pacientes, perda grave ($p=0,248$).

A perimetria foi realizada em 12 dos 19 pacientes desse grupo. Em seis pacientes (50%) o CV foi normal e em oito pacientes (67%) alterado

($p=0,880$). Todos os 19 pacientes desse grupo apresentaram NODI retrobulbar. Entre os 15 pacientes diagnosticados como papilite, nenhum converteu em EMCD ($p=0,026$).

A IRM do encéfalo ao início da NODI foi realizada em 18 pacientes. Em três pacientes (16,7%) o exame foi normal, em um paciente (5,5%) foi constatada a presença de uma lesão encefálica sugestiva de EM e em 14 pacientes (77,8%) a presença de três ou mais lesões.

O índice de IgG no LCR foi realizado em sete pacientes. Em quatro pacientes (57,1%) o índice de IgG foi aumentado e em três pacientes (42,9%) normal ($p=0,546$). A contagem de células no LCR foi realizada em 16 pacientes. Celularidade normal no LCR foi encontrada em 15 pacientes (93,8%) e aumentada em um paciente (6,2%) ($p=0,368$). A dosagem de proteínas no LCR foi realizada em 16 pacientes desse grupo. A dosagem de proteínas foi normal em sete pacientes (43,7%) e aumentada em nove (56,3%) ($p=0,466$). O tratamento da NODI, nesse grupo de 19 pacientes, foi realizado com prednisona oral em um paciente (5,3%), com MPIV em seis paciente (31,5%) e com MPIV seguido de prednisona oral em seis pacientes (5,3%). Em 11 pacientes (57,9%), nenhum tratamento foi realizado para a NODI ($p=0,491$). Dos 19 pacientes que converteram em EMCD, oito (42,1%) apresentaram recuperação visual completa; nove (47,4%) incompleta e dois (10,5%) sem recuperação visual ($p=0,876$).

A Tabela 8 demonstra a taxa de conversão de NODI em EMCD, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser e os fatores de risco associados.

Tabela 8: Taxa de conversão em esclerose múltipla clinicamente definida de acordo com as características demográficas e clínicas, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser.

Características	Conversão em EMCD	Taxa de conversão	Valor-p (Log-rank)
Categórica	(n)	(%)	
Gênero			
Feminino	14	25	0,917
Masculino	5	21,7	
Raça			
Branca	13	23,2	0,458
Parda	4	21	
Negra	2	50	
Estação do ano em que se instalou a NODI			
Verão	5	27,7	0,903
Outono	5	18,5	
Inverno	7	29,2	
Primavera	2	20	
Presença de dor ocular/retrocular			
Sim	12	19,6	0,190
Acuidade visual do olho acometido			
Normal	7	21,2	
Perda leve	7	77,7	0,232
Perda moderada	3	42,8	
Perda grave	2	9,09	

Visão cromática no olho acometido			
Normal	7	21,2	
Perda leve	1	11,1	0,144
Perda moderada	4	57,1	
Perda grave	6	27,3	
Perimetria			
Normal	6	20	0,880
Defeitos localizados	4	28,6	
Defeitos difusos	2	22,2	
Tipo de neurite			
Retrobulbar	19	29,7	0,026
Papilite	0	0	
Número de lesões à IRM inicial			0,034
0	3	12,5	0,324
1	1	20	0,310
2	0	0	0,252
≥3	14	46,7	0,097
Índice IgG			
Normal	3	17,64	0,546
Aumentado	4	50	
Aumento do número de células no líquido			
Sim	1	14,3	0,368
Aumento de proteína no líquido			
Sim	9	33,3	0,466
Tratamento da NOD:			
Prednisona oral	1	10	0,491
MPIV	6	23	
Prednisona oral + MPIV	1	33,3	
Nenhum	11	27,5	

Recuperação visual			0,876
Completa	8	18,6	
Incompleta	9	32,1	
Sem recuperação	2	28,6	
Quantitativa:			
Idade (anos)	19		0,850

NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; MPIV: metilprednisolona intravenosa; IgG: imunoglobulina G

A análise das características demográficas e clínicas dos pacientes com NODI em relação ao risco de conversão em EMCD, mostrou que não houve diferença significativa das taxas de conversão de NODI em EMCD nas diferentes raças ($p=0,458$), nas diferentes estações do ano em que a NODI se instalou ($p=0,736$) e se a NODI foi unilateral ou bilateral ($p=0,736$). A presença de dor ocular ou retrocular foi estatisticamente significativa para a conversão da NODI em EMCD ($p=0,190$).

O EDSS foi analisado na última visita dos pacientes que converteram em EMCD. Nenhuma incapacidade ou incapacidade mínima foi encontrada em 28 pacientes (71,8%). Incapacidade moderada foi encontrada em sete pacientes (17,9%) e incapacidade grave em três pacientes (7,7%).

A análise das características da IRM do encéfalo ao início da NODI, de acordo com os critérios de Barkhof (BARKHOF et al., 1997), revelou que a conversão da NODI em EMCD ocorreu em três (12,5%) dos 24 pacientes com IRM inicial normal durante o seguimento de 15 anos. Dois (8,3%) desses pacientes converteram em EMCD, em até seis meses, após a instalação da NODI e um outro paciente (12,5%) converteu 10 anos após a NODI.

Dos cinco pacientes que apresentavam apenas uma lesão encefálica, apenas um (20%) converteu em EMCD. A conversão ocorreu seis anos após a instalação da NODI. Um único paciente que apresentava duas lesões à IRM do

encéfalo não converteu em EMCD no seguimento de 15 anos e dos 30 pacientes, que apresentavam três ou mais lesões à IRM do encéfalo, 14 (46,6%) converteram em EMCD no seguimento de 15 anos ($p= 0,034$). Em oito (57%) desses pacientes, a conversão ocorreu no período de até um ano após a instalação da NODI; em onze (78%) em até dois anos; em 13 (93%) até cinco anos e em todos os pacientes até 10 anos após a instalação da NODI.

Apenas um (5%) dos 18 pacientes que apresentavam hipersinal do nervo óptico à IRM do encéfalo converteu em EMCD. A conversão ocorreu dentro do primeiro ano após a NODI.

A Tabela 9 mostra a taxa de conversão de NODI em EMCD.

Tabela 9: Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser, considerando o número de lesões à ressonância de encéfalo inicial, durante tempo de seguimento de 15 anos.

Característica	n	Conversão em EMCD	Valor-p (Log-rank)
Número de lesões			0,034
0	24	3	
1	5	1	
2	1	0	
≥ 3	30	14	
Hipersinal do nervo óptico	18	1	

EMCD: esclerose múltipla clinicamente definida

Três (12,5%) dos 24 pacientes com NODI e IRM do encéfalo ao início da NODI normal e 16 (44,4%) dos 36 com IRM anormal, converteram em EMCD, em 15 anos de seguimento.

Foram encontrados, como fatores de risco estatisticamente significativos, para a conversão de NODI em EM, a neurite retrobulbar ($p=0,026$), a perda leve da AV ($p=0,201$) e da visão cromática no olho acometido pela NODI ($p=0,144$) e a presença de três ou mais lesões sugestivas de EM à IRM do encéfalo ao início da NODI ($p=0,097$).

7.10. Conversão de NODI em EM de acordo com os critérios diagnósticos de McDonald (2005).

Dos 60 pacientes portadores de NODI, que realizaram o exame de IRM do encéfalo ao início da NODI, 39 (65%) converteram em EM, durante o seguimento de 15 anos, segundo os critérios diagnósticos de McDonald.

Dos 39 pacientes que converteram em EM, de acordo com os critérios diagnósticos de McDonald, 32 (82,1%) são do sexo feminino e sete (17,9%) masculino. A idade média desses pacientes foi de 38,5 anos, sendo a idade mínima de 23 anos e a máxima de 49,8 anos.

A NODI se instalou no verão em quatro (10,2%) pacientes; no outono em nove (23%); no inverno em 13 (33,3%) e na primavera em 13 (33,3%) ($p=0,253$).

Dor ocular/periorcular, associada à NODI, foi descrita em 24 (61,5%) pacientes ($p=0,123$). O acometimento do nervo óptico foi retrobulbar em 36 pacientes (92%) e três pacientes (7,7%) foram classificados como papilite ($p=0,836$). A perda da AV, no olho acometido, foi considerada grave em 12 pacientes (30,8%); moderada em quatro (10,2%) e leve em sete pacientes (25,6%). Em 13 (33,3%) pacientes a AV foi normal ($p=0,667$).

O teste das Lâminas Pseudoisocromáticas de Ishihara foi aplicado em 36 pacientes. As anormalidades na visão cromática foram consideradas graves em 18 (50%) pacientes; moderada em seis (16,7%) e leve em sete (19,4%). Em cinco (13,9%) pacientes, a visão cromática foi normal ($p=0,233$).

A perimetria foi realizada em 28 pacientes desse grupo. O CV foi normal em 17 pacientes (60,7%) e alterado em 11 (39,3%) ($p=0,806$).

O índice de IgG no LCR foi realizado em 14 pacientes desse grupo. Em sete pacientes (50%) o índice de IgG encontrava-se aumentado ($p=0,234$). A dosagem de proteínas no LCR foi realizada em 30 pacientes. Valores normais

foram encontrados em 12 pacientes (40%) e acima de 45mg/dl em 18 pacientes (60%) ($p=0,758$). A contagem de células no LCR foi realizada em 30 pacientes. Pleocitose no LCR foi encontrada em quatro pacientes (13,3%) e em 26 (86,7%) pacientes a celularidade encontrava-se normal ($p= 0,828$).

O tratamento da NODI, nesse grupo de pacientes, foi realizado com prednisona oral em um paciente (2,6%); com MPIV em 15 (38,5%) e com MPIV seguido de prednisona oral em dois pacientes (5,1%). Em 21 pacientes (53,8%) desse grupo, nenhum tipo de tratamento para a NODI foi realizado ($p=0,268$). Em 21 (53,9%) desses pacientes, a recuperação visual foi completa; em 14 (35,9%) incompleta e em quatro pacientes (10,2%) não houve recuperação visual ($p=0,805$) durante o seguimento de 15 anos.

Tabela 10: Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante em esclerose múltipla, conforme os critérios diagnósticos de McDonald (2005), de acordo com as características demográficas e clínicas * .

Características	Conversão em EM (n)	Valor-p (Log-rank)
Gênero		
Feminino	32	0,606
Masculino	7	
Estação do ano em que ocorreu a NODI		
Verão	4	0,253
Outono	9	
Inverno	13	
Primavera	13	
Presença de dor ocular/periocular		
Sim	24	0,123
Tipo de neurite		
Retrolbulbar	36	0,836
Papilite	3	
Perda da acuidade visual no olho acometido		
Grave	12	0,667
Moderada	4	
Leve	10	
Normal	13	

Perda da visão das cores no olho acometido		
Grave	18	0,233
Moderada	6	
Leve	7	
Normal	5	
Não realizado	3	
Perimetria		
Normal	17	0,806
Alterada	11	
Não realizado	11	
Índice IgG		
Aumentado	7	0,234
Normal	7	
Não realizado	25	
Aumento de proteína no LCR		
Sim	18	0,758
Aumento de celularidade no LCR		
Sim	4	0,828
Tratamento da NODI		
Prednisona oral	1	0,268
MPIV	15	
MPIV + corticosteróide	2	
Não Realizado	21	
Recuperação visual		
Completa	21	0,805
Incompleta	14	
Sem recuperação	4	
IRM do encéfalo ao início da NODI		
Normal	5/24	0,307
1 ou 2 lesões	6/6	0,113
3 ou mais lesões	28/30	0,096
Quantitativa:		
Idade (anos)	39	0,262**

LCR: líquido céfalo raquidiano; IgG: imunoglobulina G; MPIV: metilprednisolona venosa; EM: esclerose múltipla, **modelo de Cox univariado, IRM: imagem por ressonância magnética * (n=39).

Dos 39 pacientes, que converteram de NODI em EM de acordo com os critérios de McDonald (2005), 20 (33,3%) pacientes converteram em seis meses; 27 (45%) em um ano; 30 (50%) em dois anos; 34 (56,7%) em cinco anos; 38 (63,3%) em 10 anos e todos já tinham convertido 15 anos após a instalação da NODI. A taxa de conversão de NODI em EM, segundo os critérios de McDonald, foi de 65% (Tabela 11).

Tabela 11: Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald (2005).

Tempo de seguimento	Número de pacientes acompanhados nesse período	Número de pacientes que converteram em EM (n=60)	Taxa cumulativa de conversão (%)
6 meses	60	20	33,3
1 ano	36	27	45
2 anos	29	30	50
5 anos	15	34	56,7
10 anos	10	38	63,3
15 anos	1	39	65

Dos 79 pacientes portadores de NODI, 60 realizaram a IRM do encéfalo ao início da NODI. Desses 60 pacientes, 39 converteram em EM segundo os critérios de McDonald (2005) ao final do período de seguimento. Seis meses após a instalação da NODI, 51,3% dos pacientes já haviam convertido em EM; em um ano 67,6%; em dois anos, 76,3%; em cinco anos, 87,2 % e em 10 anos, 97,4% (Figura 3).

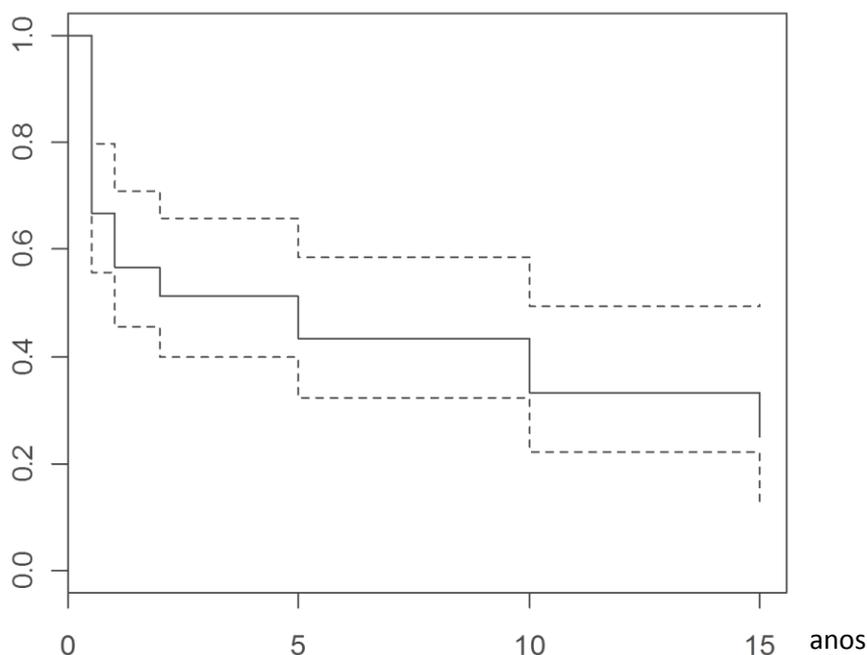


Figura 3: Risco de desenvolvimento de esclerose múltipla após episódio de neurite óptica desmielinizante isolada, segundo os critérios de McDonald (2005) (curva de Kaplan-Meier).

Analisando o número de lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI, 24 (40%) pacientes apresentavam IRM inicial normal; seis (10%) uma ou duas lesões à IRM inicial e 30 (50%) apresentavam três ou mais lesões.

Dos 24 pacientes com IRM do encéfalo ao início da NODI normal, cinco (21%) converteram em EM em 15 anos de seguimento segundo os critérios de McDonald (2005). Três (12,5%) converteram em até um ano após a NODI; quatro (16,7%) em até cinco anos e cinco converteram em até dez anos após a instalação da NODI. Nenhum paciente com IRM do encéfalo normal no momento da instalação da NODI converteu para EM depois de 10 anos de seguimento.

Dos seis pacientes com uma ou duas lesões à IRM do encéfalo, quatro (66%) converteram em até um ano após a instalação da NODI; cinco (83%) em até 5 anos e todos os seis pacientes já haviam convertido em EM, 10 anos após a instalação da NODI.

Dos 30 pacientes, com três ou mais lesões à IRM do encéfalo, 28 (93,3%) converteram em EM em 15 anos de seguimento, *segundo* os critérios de

McDonald (2005). A conversão em EM ocorreu em até um ano após a instalação da NODI em 20 (66%) pacientes; em até dois anos em 23 (76%) e em até cinco anos em 26 (86%). Em dez anos após a instalação da NODI todos já haviam convertido em EM (Tabela 12).

Tabela 12: Taxa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os achados da imagem de ressonância magnética inicial, segundo os critérios de McDonald (2005).

Tempo de seguimento (anos)	Taxa de conversão de NODI em EM					
	IRM encéfalo normal (n=24)		1-2 lesões à IRM (n=6)		≥ 3 lesões à IRM (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
1	3	12,5	4	66	20	66
2	3	12,5	4	66	23	76
5	4	17	5	83	26	86
10	5	21	6	100	28	93
15	5	21	6	100	28	93

Foram considerados fatores de risco, estatisticamente significativos para conversão de NODI em EM, a presença de dor ocular ou retrocular no momento da instalação da NODI, o índice de IgG aumentado e a presença de três ou mais lesões à IRM do encéfalo ($p=0,096$).

7.11. Comparação entre as taxas de conversão

Em seis pacientes que apresentavam uma ou duas lesões à IRM do encéfalo, apenas um paciente preencheu os critérios para o diagnóstico de EMCD enquanto todos converteram em EM, de acordo com os critérios de McDonald (2005), em 15 anos de seguimento.

Nos 30 pacientes com NODI e IRM inicial com três ou mais lesões cerebrais, o diagnóstico de EMCD foi, posteriormente, feito em 15 (50%). No entanto, 28 (93,3%) desses pacientes preencheram os critérios diagnósticos de McDonald (2005) para EM.

Quarenta dos 60 pacientes (66,6%) que se submeteram a IRM do encéfalo, à época da NODI, converteram em EM em 15 anos de seguimento. Levando-se em consideração os critérios diagnósticos de Poser e os McDonald, 40 (66,6%) dos 60 pacientes que realizaram a IRM inicial do encéfalo converteram em EM em 15 anos de seguimento, preenchendo um ou ambos os critérios. A sensibilidade dos critérios diagnósticos para conversão de NODI em EM foi de 42,5% (Poser) e de 97,5% (McDonald 2005).

O risco de conversão de NODI em EM, de acordo com os critérios de Poser e de McDonald podem ser visualizados na Tabela 13.

Tabela 13: Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla de acordo com os critérios de Poser e de McDonald (2005).

Tempo de seguimento (anos)	Critérios de Poser		Critérios de McDonald (2005)	
	Número de pacientes (n=79)	Taxa de conversão (%)	Número de pacientes (n=60)	Taxa de conversão (%)
0,5	9	11	20	33
1	14	18	27	45
2	16	20	30	50
5	17	21	34	57
10	19	24	38	63
15	19	24	39	65

As características clínicas e demográficas da NODI que converteram em EM, de acordo com os critérios de Poser ou de McDonald podem ser visualizadas na Tabela 14.

Tabela 14: Comparação das características clínicas e demográficas da neurite óptica desmielinizante isolada, nos pacientes que converteram para esclerose múltipla, de acordo com os critérios diagnósticos de Poser ou de McDonald (2005).

Característica	Frequência			
	Conversão de acordo com Poser		Conversão de acordo com McDonald (2005)	
	n	%	n	%
Estação do ano				
Verão	5	27,7	4	10,3
Outono	5	18,5	9	23,1
Inverno	7	29,2	13	33,3
Primavera	2	20	13	33,3
Presença de dor ocular/retrocular				
Sim	12	19,7	24	61,5
Recuperação visual				
Completa	8	42,1	21	48,8
Incompleta	9	47,4	14	50
Sem recuperação	2	10,5	4	57,1
Perda da acuidade visual no olho acometido				
Grave	2	9,09	12	30,8
Leve	7	77,7	10	25,6
Moderada	3	42,8	4	10,3
Normal	7	21,2	13	33,3
Perda da visão das cores no olho acometido				
Grave	6	27,2	18	50,0
Leve	1	11,1	7	19,4
Moderada	4	57,1	6	16,7
Normal	7	21,1	5	13,9
Não Realizado	1	-	3	-

Perimetria				
Normal	7	53,8	17	60,7
Alterada	6	46,2	11	39,3
Não Realizada	6	-	11	-
Tipo de neurite				
Retробulbar	19	29,7	36	56,25
Papilite	0	0,0	3	20
Índice IgG				
Aumentado	4	50	7	87,5
Normal	3	17,6	7	41,2
Não Realizado	12	-	25	-
Aumento de proteína no LCR				
Sim	9	33,3	18	66,7
Não Realizado	16	-	9	-
Aumento de celularidade no LCR				
Sim	1	14,3	4	13,3
Tratamento da NODI				
Prednisona oral	1	10	1	10
MPIV	6	23	15	57,7
MPIV + prednisona oral	1	33,3	2	66,7
Não Realizado	11	27,5	21	52,5

NODI = neurite óptica desmielinizante isolada; LCR = líquido cérebro-raquidiano; IgG= imunoglobulina G; MPIV = metilprednisolona intravenosa; n = número de pacientes

Discussão

8. DISCUSSÃO:

A maioria dos casos de NO tem natureza idiopática e patogênese imunomediada, mesmo em países com altas taxas de incidência de doenças infecciosas (SANDBERG-WOLLHEIM et al, 1990). A NOD pode ocorrer em qualquer época, como manifestação da EM já instalada ou, ao contrário, pode ser o primeiro episódio desmielinizante e prenúncio do aparecimento de outras áreas de desmielinização, em diferentes porções do SNC associadas ou não a manifestações clínicas. Nesta segunda instância, considera-se que houve conversão da NODI em EM. Há consenso que ataques desmielinizantes são considerados distintos entre si quando espaçam por período maior que 30 dias (BECK et al., 2003; BALCER, 2006).

Investigadores de diversos países têm estudado a relação entre NODI como primeiro episódio desmielinizante (CIS) e a EM (WEINSHENKER, 1995; CONFAVREUX et al., 2000; FROHMAN et al. 2005; ARNOLD et al. 2005), muitos deles procurando identificar os fatores que influenciam, de modo positivo ou negativo, as taxas de conversão (SANDBERG-WOLLHEIM et al., 1990; BECK et al., 1992; BECK et al., 1993; BECK et al., 1994; JIN et al., 2000; TREMLETT et al., 2008; ONSG, 2008; BALASHOV et al., 2010).

No Brasil, há apenas dois estudos publicados (LANA-PEIXOTO et al., 1991 e LANA-PEIXOTO et al., 2001). O estudo retrospectivo de Lana-Peixoto (LANA-PEIXOTO et al., 1991), em 1991, mostrou o seguimento retrospectivo de 88 pacientes, por período de até nove anos após o aparecimento da NODI (média de 4,6 anos). As taxas de conversão, nesse estudo, em EM foram 13,9% nas mulheres e 7,7% nos homens. O intervalo entre a NODI e a EM variou de um mês a cinco anos, com mediana de 12 meses. A baixa taxa de conversão de NODI em EMCD encontrada se contrapunha às taxas mais elevadas, descritas em séries ocidentais, e se assemelhava às taxas em séries de países asiáticos. Curiosamente, entre os 88 pacientes estudados, 19 apresentavam NO bilateral e sete apresentavam recorrências no mesmo olho, o que sugere que alguns desses pacientes poderiam ser portadores de NO como espectro de NMO, de acordo com o conceito atual da NMO, após a descoberta do anticorpo anti-

NMO em 2004 e do antígeno alvo, a aquaporina-4, no ano seguinte (WINGERCHUK DM, 2010). O estudo brasileiro de 1991 (LANA-PEIXOTO et al., 1991) também foi realizado em época em que a IRM não estava disponibilizada com facilidade no país. O outro estudo de Lana-Peixoto (LANA-PEIXOTO et al., 2001) foi a análise de uma série de 27 crianças com NODI, mostrando que apenas uma delas converteu em EM após 16 anos da instalação da NODI. Também não há dados, nesse estudo, relativos à IRM do encéfalo.

O presente estudo incluiu pacientes com NODI com tempo de seguimento clínico e por IRM por tempo de até 30 anos (mediana de 4,41 anos). Foi encontrado, portanto, maior risco de conversão que nos estudos anteriores (LANA-PEIXOTO et al., 1991; LANA-PEIXOTO et al., 2001). Outro importante fator diferencial da presente investigação, em relação ao primeiro estudo brasileiro, foi a exclusão dos casos de NO bilateral e recorrente, uma vez que apresentam maior chance de representar o espectro de NMO, caso haja concomitância da presença sérica do anticorpo anti-AQP4 (WINGERCHUK DM, 2010).

No presente estudo, foram também excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos com a finalidade de afastar redução do risco de etiologia infecciosa ou parainfecciosa para a NO, uma condição mais comum na infância que em adultos (LUCCHINETTI et al., 1997; MORALES et al., 2000; HAMARD et al., 2000; BOOMER et al., 2003). Da mesma maneira, foram excluídos os pacientes com idade superior a 50 anos a fim de reduzir o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior, mais comum neste grupo etário.

Os outros dois estudos, realizados na América Latina, também demonstram baixa taxa de conversão da NODI em EM: quatro entre 23 pacientes no Chile (ALVAREZ et al., 1989) e 12 entre 110 pacientes no México (CORONA-VASQUEZ et al., 1997). Em ambos estudos a IRM do encéfalo à época da NOD não foi analisada.

Diferentes autores, ao longo do tempo e em diferentes países, têm usado diferentes critérios de diagnóstico da EM, desde os de Allisson e Millar (ALLISON et al., 1954), McAlpine (McAlpine D., 1961), Nagler (NAGLER et al.,

1966), Rose (ROSE et al., 1976), McDonald e Halliday (McDONALD et al., 1977), Schumacher, (SCHUMACHER et al., 1965), Perkin e Rose (PERKIN et al., 1979), Poser (POSER et al., 1983) e McDonald, 2005 (POLMAN et al., 2005) em seus estudos das taxas de conversão da NODI em EM, tornando difícil a comparação dos resultados obtidos.

Na população norte-americana, a taxa de conversão variou de 11,5% a 72%. A menor taxa foi encontrada por Kurland e cols. (KURLAND et al., 1966), 11,5% em 15 anos de seguimento. Os fatores de risco encontrados nesse trabalho, não se repetem nos demais publicados: visão pior que 20/20 no ataque da NODI e nível educacional com 12 anos ou mais de estudo. Por outro lado, a maior taxa de conversão de NODI em EMCD foi encontrada no estudo do ONTT (BREX et al., 2002), em que pacientes com uma ou mais lesões à IRM inicial de encéfalo apresentaram risco de conversão de 72%, durante seguimento de 15 anos. Vários outros autores americanos (JACOBS et al., 1991; SCHOLL et al., 1991; KAUFMAN, 1999; BALCER LJ., 2001; MORROW et al., 2010; KONSTATIN et al., 2010; BALASHOV et al., 2010) também constataram que a presença de lesões à IRM inicial do encéfalo aumenta o risco de conversão de NODI em EM.

Na população europeia, a taxa de conversão variou de 7,7% a 85%. A maior taxa de conversão foi encontrada em trabalho retrospectivo na Irlanda do Norte (LYNN et al., 1959). Embora se saiba que a prevalência de EM na Irlanda do Norte é elevada (LONERGAN et al., 2011), não há nesse trabalho descrição pormenorizada da metodologia para definir EM. A elevada taxa de conversão na Irlanda do Norte foi confirmada no trabalho de Hutchinson (HUTCHINSON et al., 1976) que encontrou taxa de conversão de 78% durante período de seguimento de 15 anos. A taxa de conversão, nesse estudo, foi maior nos pacientes portadores de NODI bilateral. A menor taxa de conversão encontrada nos trabalhos europeus foi descrita por Devá (DEVÁ et al., 1998), 7,7%. Esta baixa taxa de conversão foi atribuída ao tamanho da amostra (apenas 28 pacientes), ao método retrospectivo e à taxa de prevalência de EM na região.

Nos diversos trabalhos europeus, é possível observar que quanto maior a amostra estudada e maior o tempo de seguimento, maior a taxa de conversão de NODI em EM. As maiores taxas de conversão, encontradas nos trabalhos europeus, são descritas nos países ao norte da Europa, com elevadas taxas de prevalência da doença.

Na população asiática, as taxas de conversão de NODI em EM foram significativamente menores que as observadas na população americana e europeia, variando de 6,5% a 45%. As maiores taxas encontradas foram observadas em pacientes iranianos (MARABALDI et al., 2011) e as menores taxas em chineses, de Taiwan (CHANG et al., 2007). Os autores atribuíram a baixa taxa de conversão em Taiwan, à elevada prevalência de edema do disco óptico observada nessa população com NODI. É preciso, ainda, salientar que Taiwan, ao sul da China, tem clima tropical, baixa prevalência de EM (1,9/100.000 habitantes) e predomínio da forma medular da EM (TSAI et al., 2004).

Foram publicados três trabalhos australianos, sendo dois prospectivos e um retrospectivo. As duas séries prospectivas analisaram 110 e 82 pacientes portadores de NODI, durante tempo de seguimento de 26 e 4 anos e a taxa de conversão de NODI em EM encontrada foi de 56% e 27%, respectivamente. No único trabalho australiano retrospectivo, foram estudados 104 pacientes. O tempo de seguimento variou entre nove e 42 anos e a taxa de conversão de NODI em EM foi de 61%.

A prevalência da EM em diferentes regiões do Brasil ainda não é totalmente conhecida. Os estudos ainda são escassos e apresentam limitações metodológicas. Os estudos mais relevantes demonstram que na Região Sudeste as taxas de prevalência variam de 15 a 18,1 por 100.000 habitantes (LANA-PEIXOTO et al., 1991; LANA-PEIXOTO et al., 2010; CALLEGARO et al., 1997; ROCHA et al., 2002; LANA-PEIXOTO et al., 2012). Em virtude da grande variedade étnica e geoclimática do país, é difícil prever se outras regiões do país têm semelhantes taxas de prevalência às encontradas na Região Sudeste. No entanto, de modo consistente, os estudos epidemiológicos, até agora realizados, sugerem que as taxas de prevalência da

EM no Brasil são muito inferiores às observadas em países europeus, nos Estados Unidos e Canadá. Fatores raciais e ambientais provavelmente se responsabilizam por estas diferenças. Os dados obtidos no presente trabalho, podem também auxiliar na avaliação se os fatores que determinam a mais baixa frequência da doença, em nosso país, também determinam a redução do risco de transformação da NODI em EM, ou se apenas determinam a menor prevalência de um primeiro episódio desmielinizante em nossa população. Esta é uma questão ainda sem resposta, uma vez que não há estudos no Brasil sobre a prevalência da NODI ou de outras síndromes clínicas isoladas.

Os vários estudos realizados demonstram que as taxas de conversão de NODI em EM dependem do desenho do estudo, dos critérios de diagnóstico da EM, das populações estudadas (fatores genéticos e raciais) e das alterações da IRM do encéfalo e do LCR ao início da NODI.

Comparando os trabalhos prospectivos com os retrospectivos, não foi possível afirmar se as taxas de conversão variam nessas metodologias, uma vez que os estudos variam muito em relação ao tamanho da amostra, à região estudada, aos critérios diagnósticos utilizados e, também, quanto ao tempo de seguimento.

Comparativamente, avaliamos a taxa de conversão de NODI em EM usando os critérios de diagnóstico de Poser e cols. (POSER et al., 1983) e os de McDonald e cols. (POLMAN et al. 2005). Embora, atualmente, apenas os critérios diagnósticos de McDonald e cols. sejam usados tanto na prática clínica quanto em estudos científicos, incluímos em nosso estudo os critérios de Poser e cols. a fim de possibilitar comparação dos resultados desse trabalho com estudos anteriores, em diferentes países.

Embora o número de pacientes com NODI, em nossa série, seja menor que do estudo do ONTT (ONTT, 1991), 79 *versus* 388 pacientes, as características demográficas de ambas as séries se assemelham em relação ao predomínio de mulheres (71% *versus* 77%) e da raça branca (71% *versus* 85%) e, também, da média de idade dos pacientes (31,8 *versus* 36,6 anos).

Ambas as séries se assemelham em relação a vários aspectos clínicos. Na série do ONTT, os dois sintomas mais importantes, relatados no momento da instalação da NODI, foram baixa de visão e dor ocular (92,2%). Em nossa série, a baixa de visão foi encontrada em 50,6% dos casos e a dor ocular ou retrocular esteve presente em 72,2% dos pacientes, no momento da instalação da NODI. Na maioria dos casos, assim como na série do ONTT, a perda visual foi subaguda progredindo por alguns dias. A menor taxa de dor observada no presente estudo, pode ser devida à natureza retrospectiva da coleta de dados.

No presente estudo, a idade foi considerada fator preditivo estatisticamente significativo na conversão de NODI em EMCD. O aumento de um ano na idade do paciente acarretou uma diminuição de 11,1% no risco de desenvolver EMCD. No trabalho do ONTT, a idade dos pacientes não foi considerada um importante fator preditivo para a conversão de NODI em EMCD (ONSG, 1997).

No presente estudo, a maior incidência de NODI ocorreu no outono (34,2%), assim como no estudo do ONTT. Em ambos os trabalhos, a incidência de NODI não teve uma distribuição uniforme ao longo do ano e essa característica não foi considerada fator preditivo para conversão de NODI em EMCD.

Outros estudos relataram uma influência sazonal no prognóstico da NODI. O estudo asiático de Kazim (KAZIN et al., 2010) demonstrou um risco aumentado de conversão em EM quando o primeiro episódio de NODI ocorreu nos meses de inverno. No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre o número de lesões à IRM do encéfalo e a estação do ano em que a NODI se instalou. Essa variação sazonal reforça a teoria que diferentes fatores ambientais podem desencadear o evento desmielinizante no nervo óptico.

Em nosso estudo, a presença de sintomas neurológicos inespecíficos e a história de síndrome viral antecedendo a NODI em alguns meses, não foi considerada fator preditivo para a conversão de NODI em EMCD. Por se tratar de trabalho retrospectivo, esses dados podem não terem sido valorizados no momento da coleta da anamnese, em nosso estudo. No trabalho do ONTT, a presença de sintomas neurológicos inespecíficos (principalmente, parestesia

de curta duração) foi associada ao desenvolvimento de EMCD, independente da presença de lesões à IRM do encéfalo.

A história familiar de NODI, em parentes de primeiro grau, não foi considerada fator preditivo para conversão de NODI em EM, em nosso trabalho, assim como nos trabalhos do ONTT e de LUCCHINETTI et al, 1997.

Em ambas as séries, a presença de dor ocular foi considerada fator preditivo para conversão de NODI em EMCD; assim como no trabalho mexicano publicado (CORONA-VAZQUEZ et al, 1997), em que a dor ocular foi considerada o mais forte fator preditivo para a conversão da NODI em EM.

No nosso estudo, proporções aproximadamente iguais de pacientes apresentaram perda da AV de leve a NPL.. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo do ONTT (ONSG, 1991), em que 35,3% dos pacientes apresentaram perda leve da AV; 28,8% perda moderada e 35,9% perda grave da AV.

As anormalidades no teste de Ishihara para visão para cores foram encontradas na maioria dos pacientes da nossa série (53,5%) e nos estudos do ONTT (88,2%).

Na nossa série, edema do disco óptico (papilite) foi descrito em 27% dos pacientes avaliados na fase aguda da NODI e NO retrobulbar em 73%. A presença de papilite foi relatada em 35,3% dos pacientes na série da ONTT. Portanto, os resultados são bastante semelhantes.

Anormalidades na perimetria de Humphrey ou Goldmann foram vistas em quase todos os pacientes da série do ONTT (97,5%) e em apenas 50,8% dos pacientes do presente estudo. Essa divergência dos resultados pode ser explicada pela realização tardia do exame, em nossos pacientes, muitos deles já em fases de recuperação visual.

No estudo do ONTT, amostras de LCR foram obtidas em 83 pacientes, num intervalo de até 24 horas após a instalação da NODI. Os achados do LCR, em ambos os estudos, foram normais ou com evidências de moderado processo inflamatório.

Um estudo asiático (KAZIM et al., 2010) também demonstrou que as concentrações de glicose e proteína e a celularidade do LCR não foram diferentes nos grupos de pacientes que converteram ou não em EM.

Vários trabalhos (STENDAL-BRODIN et al, 1978; ANMARKRUD et al, 1989; MAALOUY et al, 2012) relatam a importância da presença de BOC no LCR como fator preditivo para conversão de NODI em EM. Em nosso trabalho, as BOC não foram analisadas, porque não dispúnhamos de técnica de focalização isoelétrica, que tem maior sensibilidade para sua detecção (LINK H et al., 2006).

No presente estudo, a única característica do LCR, encontrada como fator preditivo para a conversão de NODI em EM, foi o aumento do índice de IgG.

A frequência de alterações à IRM do encéfalo, ao início da NODI (60%), foi semelhante na presente série e nos estudos do ONTT (ONSG, 1997;ONSG 2008).

No presente estudo, observamos que a presença de lesões à IRM inicial do encéfalo aumenta a probabilidade de conversão de NODI em EMCD. A presença de três ou mais lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI foi o mais forte fator preditivo para a conversão no presente estudo. No estudo da ONTT, a presença de três ou mais lesões à IRM do encéfalo, realizada à época da instalação da NODI, também foi o fator preditivo isolado mais importante para a conversão de NODI em EMCD no seguimento de cinco anos (ONSG, 1997).

Na ausência de lesões à IRM inicial do encéfalo, o risco de conversão de NODI em EM foi de 21% em 15 anos de seguimento, no nosso estudo, e de 25% no estudo do ONTT (ONSG, 2008). Quando três ou mais lesões estavam presentes, o risco foi de 94 % em 15 anos de seguimento, no nosso estudo, e de 72% no estudo do ONTT. Em ambos os estudos, o risco de conversão foi fortemente relacionado à presença de lesões à IRM do encéfalo no momento da NODI.

Tabela 15: Taxa cumulativa de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla clinicamente definida, de acordo com o tempo de seguimento e os achados à imagem de ressonância inicial do encéfalo no estudo do Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) e no presente estudo, de acordo com os critérios de Poser.

Estudo	Tempo de follow-up (anos)	Taxa cumulativa de conversão de NODI em EMCD (%)		
		Global	Na ausência de lesões à IRM inicial do encéfalo	Na presença de 3 ou mais lesões à IRM inicial
ONTT	5	30		
	10	38		
	15	50	25	72
Presente estudo	5	21		
	10	24		
	15	24	21	93

ONTT: Optic Neuritis Treatment Trial; IRM: imagem de ressonância magnética; NODI: neurite óptica desmielinizante isolada; EMCD: esclerose múltipla clinicamente definida.

No presente estudo, a taxa cumulativa de conversão de NODI em EMCD, segundo os critérios diagnósticos de Poser, foi de 21% em cinco anos e 24% em dez ou mais anos de seguimento. A taxa de conversão encontrada nessa amostra de população brasileira é bem menor que a taxa de conversão encontrada na Europa e nos EUA, usando os critérios diagnósticos de Poser. No trabalho do ONTT, o risco de desenvolver EMCD após episódio de NODI durante seguimento de 5 anos foi de 30%, durante seguimento de 10 anos foi de 38% e no seguimento de 15 anos foi de 50%.

Observem que o risco de conversão de NODI em EM quando a IRM inicial é normal é maior nos cinco primeiros anos, diminuindo, progressivamente. Esta observação também está consistente com os achados do ONTT (ONSG, 2008).

No presente estudo, não houve nenhuma conversão de NODI em EMCD, depois de 10 anos de seguimento, no grupo de pacientes com IRM do encéfalo normal.

Não existe consenso, na literatura, sobre o valor prognóstico de outros fatores preditivos para a conversão de NODI em EM, além da presença de lesões à

IRM do encéfalo. Alguns estudos sugerem que o sexo feminino e a idade mais jovem podem ser considerados fatores de risco para a conversão, enquanto em outros esta influência não foi observada (SANDBERG-WOLHEIM et al, 1990; RIZZO et al, 1990; HELLY et al, 1986; KURLAND et al, 1966). No estudo do ONTT, uma possível associação entre o sexo feminino e o maior risco de desenvolver EM, só foi observada nos pacientes que não apresentaram lesões à IRM do encéfalo ao início da NODI.

Nessa análise, utilizando os critérios diagnósticos de Poser, foram considerados fatores preditivos estatisticamente significativos para conversão de NODI em EMCD: a perda leve da AV no olho acometido, a presença de NO retrobulbar, a presença de dor ocular ou retrocular, no momento da instalação da NODI e a presença de lesões à IRM inicial do encéfalo. No estudo do ONTT, foram considerados fatores que aumentam o risco de conversão de NODI em EM: a idade jovem, o sexo feminino, a NODI retrobulbar, a NODI unilateral, a menor intensidade de perda visual, a presença de dor ocular, a presença de lesões cerebrais à IRM do encéfalo ao início da NODI, a presença de BOC no LCR, o aumento do índice de IgG e a presença de pleocitose no LCR.

Por outro lado, foram considerados fatores preditivos para o baixo risco de conversão de NODI em EMCD, no estudo do ONTT, a ausência de dor ocular, a perda leve da AV e um dos seguintes achados oftalmoscópicos – edema severo do nervo óptico, hemorragias peripapilares ou exsudatos retinianos. Nos pacientes sem lesões à IRM do encéfalo, com um dos achados oftalmoscópicos acima, o risco de conversão em EM foi igual a zero (ONTT, 1997). No presente estudo, a presença de papilite foi considerada o mais forte fator de proteção para conversão de NODI em EMCD. Nenhum paciente com papilite, converteu em EMCD em 15 anos de seguimento.

Em ambos os estudos, a incapacidade neurológica foi considerada leve na maioria dos casos, após cinco anos de seguimento (66% no estudo do ONTT versus 71,8% no presente estudo) (ONSG, 1997). Incapacidade neurológica moderada ou severa (EDSS \geq 3,0) após cinco anos de seguimento foi encontrada em 13% dos pacientes no estudo do ONTT e em 25,6% dos casos

no presente estudo. O estudo de Weinschenker (WEINSHENKER et al, 1991) já havia sugerido que a EM tem o curso mais benigno quando a manifestação inicial da EM é a NODI. A conclusão de todos esses estudos é que pacientes que apresentam EM, cuja manifestação inicial foi NODI, apresentam incapacidade leve a moderada ao final de longo período de seguimento.

Nenhum dos estudos publicados associou o grau de incapacidade ao número de lesões cerebrais à IRM inicial de encéfalo.

Por outro lado, quando usamos os critérios diagnósticos de McDonald em EM, a taxa de conversão subiu para 66,6% em 10 anos de seguimento.

Neste estudo, com os critérios de McDonald (2005), foi analisado separadamente somente o grupo de pacientes que realizou a IRM inicial do encéfalo. Neste grupo, composto por 60 pacientes portadores de NODI, a maioria (60%) apresentava anormalidades à IRM inicial. Esse percentual de anormalidades à IRM de encéfalo foi maior que o encontrado em outras séries publicadas anteriormente (DEVÁ et al., 1998; MARTINELLI et al., 1991; SORDESTROM, 1995; RIO J et al., 1997; TUMANI et al., 1998).

Outros estudos (TINTORE M et al., 2005; SASTRE-GARRIGA J et al. 2004; SWANTON JK et al., 2010; MORROW AS et al., 2010; MAMARABALDI M et al., 2011; ISMAIL S ET AL., 2012; MAALOULY G et al., 2012) também analisaram a taxa de conversão de NODI em EM, segundo os critérios diagnósticos de McDonald (2005). As taxas encontradas variaram de 27,8% a 61%. A taxa de conversão encontrada em nosso estudo foi muito semelhante à do estudo libanês (65% versus 61%) (MAALOULY G et al., 2012).

Tabela 16: Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald (2005).

Estudo	Ano	País	Tamanho da amostra (n)	Tempo médio de follow-up (anos)	Taxa de conversão (%)
Tintoré e cols.	2005	Espanha	123	3,5	37
Swanton e cols.	2010	Inglaterra	142	5,2	57
Morrow e cols.	2010	Canadá	116	10	42,2
Mamarabaldi e cols.	2011	Irã	211	5	45
Ismail S. e cols.	2012	Malásia	31	3,2	3,2
Maalouly G. e cols.	2012	Líbano	84	5	61
PRESENTE ESTUDO	2013	BRASIL	79	3,9	65

Comparando a taxa de conversão da NODI em EM, usando os critérios diagnósticos de Poser e de McDonald (2005), foi possível analisar a sensibilidade desses critérios. A sensibilidade dos critérios diagnósticos de McDonald foi maior que a sensibilidade dos critérios diagnósticos de Poser, reforçando os achados da literatura.

Da mesma maneira que na análise com os critérios diagnósticos de Poser, o risco de conversão de NODI em EM, utilizando os critérios de McDonald (2005), é maior nos cinco primeiros anos da instalação da NODI.

Por fim, é preciso salientar que o presente estudo foi retrospectivo e o investigador não teve controle sobre a qualidade das medidas realizadas, considerando que os dados foram coletados de maneira rotineira e para propósitos diferentes do objetivo desse trabalho. Portanto, alguns dados analisados estavam incompletos, falhos e com informações não comparáveis para todos os indivíduos.

Conclusões

9. CONCLUSÕES

1. Pacientes com NODI tem elevado risco de conversão em EM no curso do tempo, atingindo 65% em 10 anos após a instalação da NODI, independente dos achados do exame de IRM do encéfalo à época do início da NODI. As taxas de conversão dependem dos critérios diagnósticos da EM (maiores quando são usados os critérios diagnósticos de McDonald 2005 que os de Poser).
2. Os fatores preditivos que aumentam o risco de conversão da NODI em EM são a localização retrobulbar da NO, a perda leve da AV, a presença de dor ocular ou retrocular no momento da instalação da NODI, a presença de elevado índice IgG no LCR e a presença de lesões hiperintensas em T2 à IRM do encéfalo ao início da NODI.
3. A presença de ≥ 3 lesões hiperintensas em T2 à IRM do encéfalo ao início da NODI é o fator preditivo mais importante para a conversão da NODI em EM, conferindo risco de 93% em 10 anos.
4. As taxas de conversão de NODI em EM, observadas em amostra de população brasileira estudada, são semelhantes às relatadas em populações da América do Norte e da Europa.

Referências bibliográficas

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allison RS, Millar JHD. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis (A report to the Northern Ireland Hospitals Authority on the results of a three-year survey). *Ulster Med J* 1954;23(2):5-27.
2. Alvarez G, Cárdenas M. Multiple sclerosis following optic neuritis in Chile. *J Neurol Neurosurg psichiat* 1989;52:115.
3. Anmarkrud N, Slettnes ON. Uncomplicated retrobulbar neuritis and the development of multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 1989;67(3):306-309.
4. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1101-1008.
5. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt.* 1976;53(11):740-745.
6. Balashov KE, Pal G, Rosemberg ML at al. Optic neuritis incidence is increased in spring months in patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Multiple Sclerosis* 2010;16(2):252-254.
7. Balcer LJ. Optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 2001;3(4):389-398.
8. Barkhof F, Fillipi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
9. Beck RW, Chandler DL, Cole SR et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol.* 2002;51(4):481-490.
10. Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The Optic Neuritis Treatment Trial. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994;101(11):1771-1778.
11. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581-588.

12. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of acute optic neuritis on the subsequent development of Multiple Sclerosis. The Optic Neuritis Study group. *N Engl J Med* 1993;329:1764-1769.
13. Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(7):944-949.
14. Boomer JA, Siatlowiski M. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003;18:174-180.
15. Bradley WG, Whitty MW. Acute optic neuritis: Prognosis for development of multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg. Psych.* 1968;31:10-18.
16. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):158–164.
17. Callegaro D, Goldbaun M, Tilbery CP et al. The prevalence of Multiple Sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
18. Callegaro D, Lolio CA, RAdvany J et al. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992;11:11-14.
19. Carswell R. *Pathological anatomy: illustrations on elementary forms of disease.* Longman, London 1838.
20. Chang YC, Wu WC, Tsai RK. Prognosis of taiwanese patients with isolated optic neuritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy. *J Formos Med Assoc* 2007;106(8):656-663.
21. Chu ER, Chen CS. Optic neuritis. More than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009;38:789-793.
22. Clark D, Kebede W, Eggenberger E. Optic neuritis. *Neurol Clin* 2010;28: 573–580.
23. Cohen MM, Lessel S, Wolf PA. A prospective study of the risk of developing multiple sclerosis in uncomplicated optic neuritis. *Neurology* 1979;29:208.

24. Collis WJ. Acute unilateral retrobulbar neuritis. *Arch Neurol* 1965;13:409-412.
25. Colosimo EA, Giolo SR. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo. Ed.: Blücher: 2006:369.
26. Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: *Lancet* 2001;357:1576–1582.
27. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;31:503-11.
28. Compston DAS, Batchelar JR, Earl CJ et al. Factors influencing the risk of Multiple Sclerosis developing in patients with optic neuritis. *Brain* 1978;101:495.
29. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–1438.
30. Congia S, Mellino GA, Porcella A et al. Primary optic neuritis evolved in multiple sclerosis: na epidemiological study. *Acta Neurol (Napoli)*. 1993;15(6):433-441.
31. Corona-Vazquez T, Ruiz-Sandoval J, Arriada-Mendicoa N. Optic neuritis progressing to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997;95(2):85-89.
32. Dean AG, Dean JA, Coulombier D et al. *Epi Info™, Version 6.04a*, a word processing, database and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
33. Devá E, Sevilla T, Coret F. A risk of developing multiple sclerosis following an outbreak of optic neuritis during a mean follow-up of 4.5 years. *Neurologia*, 1998;13(8):377-81.
34. Druschly A, Heckmann JC, Claus D et al. Progression of optic neuritis to multiple sclerosis: an 8-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101(3):189-192.

35. Francis DA, Compston DA, Batchelor JR et al. A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(6): 758–765.
36. Frederiksen JL, Larsson HBW, Oleson J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:317–322.
37. Frederiksen JL, Larsson HBW, Henriksen O et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand*, 1989;80:512-517.
38. Frederiksen JL, Petrera J, Larsson HB et al. Serial MRI, VEP, SEP and biotesiometry in acute optic neuritis: value of baseline results to predict the development of new lesions at one year follow up. *Acta Neurol Scand* 1996;93(4):246-252.
39. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*.2005;4(2):111-21.
40. Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M et al. The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Sci* 2000;21(2):865-869.
41. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V et al. Long-term follow up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, it's outcome and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* 1991;246(9):770-775.
42. Ghezzi A, Torri V, Zaffaroni M. Isolated optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis: a clinical and paraclinical study with evoked potentials. CSF examination and brain MRI. *Ital J Neurol Sci*. 1996;17(5):325-332.
43. Gronning M, Mellgren SL, Schive K. Optic neuritis in the two northernmost counties of Norway. A study of incidence and the prospect of later development of multiple sclerosis. *Artic Med Res*. 1989;48(3):117-121.
44. Hamard H, Hamard P, Gohier P, et al. "Idiopathic" acute optic neuropathies in children. *Bull Acad Natl Med* 2000;184(7):1511-1519.

45. Hely MA, Mc Manis PG, Doran TJ et al. Acute optic neuritis: prospective study of risk factors for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986;49:1125.
46. Hutchinson WM. Acute optic neuritis and the prognosis for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:283-289.
47. Isayama Y, Takahashi T, Shimoyama T et al. Acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Neurology* 1982;32:73.
48. Ishihara S. The series of plates designed as a test for color-deficiency. Tokyo, Japan. 2007.
49. Ismail S, Wan Hazabbah WH, Muhd-Nor NI et al. Clinical profile and etiology of optic neuritis in Hospital Universiti Sains Malaysia - 5 years review. *Med J Malaysia*. 2012; 67(2):159-164.
50. Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurol Cleveland* 1991;41:15-19
51. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;28(13):898-904.
52. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M et al. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000;181:56-64.
53. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH et al. Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Mult Scler* 2003;9(2):135-41.
54. Kahana E, Milton A, Feldman S. Optic neuritis in relation to multiple sclerosis. *Neurol* 1976;231(2):87-95
55. Kale N. Management of optic neuritis as a clinically first event of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):472-476.
56. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J of the American Statistical Association* 1958; 53:457-48.
57. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a

- 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370(9585):389-397.
58. Kaufman DI. Acute optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1(1):44-48.
59. Kazim SF, Islam M, Kham M et al. Risk of multiple sclerosis after idiopathic optic neuritis in a Pakistani population. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(2):258-263.
60. Kelly MA, Cavan DA, Penny MA et al. The influence of HLA-DR and DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Hum Immunol.* 1993;37(3):185-191.
61. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE et al. Visual field profile of optic neuritis. A final follow-up report from the optic neuritis study treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):330-337.
62. Kheradvar A, Tabassi AR, Nikbin B, et al. Influence of HLA on progression of optic neuritis to multiple sclerosis: Results of a four-year follow-up study. *Mult Scler,* 2004; 10(5):526-31.
63. Kinnum E. The incidence of optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983;68(6):371-377.
64. Konstantin EB, Pal G, Rosenberg ML. Optic neuritis incidence is increased in spring months in patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Mult scler.* 2010; 16(2):252-254.
65. Kurland LT, Beebe GW, Kurtzke JF. Studies on the natural history of multiple sclerosis: II The progression of optic neuritis to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1966;42(Suppl 19):157-176.
66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
67. Lana-Peixoto MA, Andrade GC. The clinical profile of childhood optic neuritis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001;59:2B.
68. Lana-Peixoto MA, Callegaro D, Moreira MA et al. The natural history of multiple sclerosis in Brazil I. Clinical data and disability. *Mult Scler,* 2002;8(1):39.

69. Lana-Peixoto MA, Comini ER, Campos GB et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatric* 2012;70:102-107.
70. Lana-Peixoto MA, Lana-Peixoto MI. The risk of multiple sclerosis developing in patients with isolated idiopathic optic neuritis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 1991;49(4):377-383.
71. Landy PJ. A prospective study of the risk of developing multiple sclerosis in optic neuritis in a tropical and subtropical area. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1983;46:659.
72. Landy PJ. The probability of developing multiple sclerosis following an episode of optic neuritis. *J Clin Neurosci*. 1999 Sep;6(5):378-379.
73. Lanthony P. Pulfrich phenomenon. *J Fr Ophtalmol*. 1984;7(8-9):575-587.
74. Law SW, Lee AW, Chen CS. Multiple sclerosis presenting with homonymous hemianopsia. *Aust Fam Physician*. 2009;38(10):795-796.
75. Lighthman S, McDonald WI, Bird AC et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987;110:405-414.
76. Lin YC, Yen MY, Hsu WM et al. Low conversion rate to multiple sclerosis in optic neuritis patients in Taiwan. *Jpn J Ophtalmol*. 2006;50(2):170-175.
77. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal band in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006;180:17-28.
78. Lonergan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):317-322.
79. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49(5):1413-1418.
80. Lynn BH. A survey of the present condition of cases occurring over the last fifty-six. *Trans Ophtalmol Soc UK* 1959;79:701-716.

81. Maalouly G, Mantout F, Feldman-Billard S et al. Oligoclonal band and multiple sclerosis risk in monosymptomatic optic neuritis patients: a retrospective study of 84 patients. *Mult Scler.* 2012;18(12):1804.
82. Mamarabadi M, Razjouyan H, Mohammadi F et al. Assessment of outcome predictors after first attack of optic neuritis. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(6):887-895
83. Mapelli G, De Palma P, Fini M et al. Retrobulbar optic neuritis as an initial symptom of multiple sclerosis: results of a prospective study. *Riv neurol* 1985;55-53.
84. Mapelli G, Pavoni M, De Palma P. Progression of optic neuritis to multiple sclerosis: A prospective study in a Italian population. *Neuroepidemiology* 1991;10:117-121.
85. Martinelli V, Comi G, Fillippi M et al. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: Basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol Scand*, 1991;84(3):231-236.
86. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain*, 1961;84:186-203.
87. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 50:121-127.
88. McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull.* 1977;33(1):4-9.
89. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW et al. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37(5):254-259.
90. Morrissey SP, Borruat FX, Miller DH et al. Bilateral simultaneous optic neuropathy in adults: clinical, imaging, serological and genetic studies. *J Neurol Neurosurg and psych* 1995;58:70-74.
91. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993;116:135-146.

92. Morrow AS, Fraser JA, Nicolle D et al. Predicting conversion to MS – The role of a history suggestive of demyelination. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(4):488-491.
93. Nagler B, Beebe GW, Kurtzke JF et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 1. Design and diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 1966;42:Suppl 19:19:141.
94. Nettleship E. Cases of retro-ocular neuritis. *Trans Ophthalmol Soc. UK, London, 1884;4:186-226.*
95. Nicholas J, Volpe JO, Osborne BJ. Optic neuritis and risk of MS: Differential diagnosis and management. *Cleveland Clin J Med* 2009; (76):181-190.
96. Nikoskelainen E, Riekkinen P. Retrospective study of 117 patients with optic neuritis. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1974;123:202-208.
97. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P et al. Predicting the outcome of optic neuritis: Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol*, 2005;252(4):396-402.
98. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. *Arch Neurol* 2008;65(6):727-732.
99. Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1544-1552.
100. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673–1678.
101. Parkin PJ, Hierons R, Mc Donald WI. Bilateral optic neuritis. A long term follow-up. *Brain* 1984;107:951-964.
102. Pedro-Egbe CN, Fiebai B, Ejimadu CS. Visual outcome following optic neuritis: a 5-year review. *Niger J Clin Pract.* 2012;15(3):311-314.
103. Percy AK, Nobrega FT, Kurland LT. Optic neuritis and multiple sclerosis. An epidemiologic study. *Arch Ophthalmol* 1972;87(2):135-139.
104. Perkin GD, Rose CF. Optic neuritis and differential diagnosis: Oxford Medical Publications;1979.

105. Polman C, Kappos L, Freedman MS et al. BENEFIT investigators. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol*. 2008;255(4):480-487.
106. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
107. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
108. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–231.
109. R Development Core Team. A language and environment for statistical computing. Version 2.7.1. User's guide and application published: <http://www.R-project.org>. 2008. Acesso em novembro de 2010.
110. Rio J, Nos C, Rovira A et al. The development of multiple sclerosis following an isolated episode of optic neuritis. Magnetic resonance study. *Med Clin (Barc)*. 1997;109(10):370-372.
111. Rizzo JF III, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* 1988;38(2):185–190.
112. Rocha FC, Herrera LC, Morales RR and The Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis in Botucatu, Brazil. A population study. *Mult Scler* 2002;8(suppl):S41-S42.
113. Rodriguez M, Silva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Neurology*, 1995;45(2):244-50.
114. Rose AS, Ellison GW, Myers LW et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976;26:20-22.
115. Rose FC. The etiology of optic neuritis. *Clin Sci* 1970;39:17.

116. Sandberg-Wolheim M. Optic Neuritis: studies on the cerebral fluid in relation to clinical course in 61 patients. *Acta Neurol scand* 1975;52:167.
117. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 1990;27:386–393.
118. Sanders EACM, Van Lith GHM. Optic Neuritis confirmed by visual evoked response and the risk for multiple sclerosis: a prospective survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989;59:799.
119. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A et al. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol* 2004;61:222-224.
120. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A et al. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler* 2003;9(1):39-43.
121. Scholl GB, Song HS, Wray SH: Uhthoff's symptom in optic neuritis. Relationship to magnetic resonance imaging and the development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;30:180-184.
122. Schumacher GA, Beebe G, Kibler R et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-568.
123. Soderstrom M, Lindqvist M, Hillert J et al. Optic neuritis findings on MRI, CSF examination and HLA class II typing in 60 patients and results of a short-term follow-up. *J Neurol*.1994;241(6):391-397.
124. Soderstrom M, Ya-Ping J, Hillert J. Optic neuritis: Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998; 50:708–714.
125. Soderstrom M. The clinical and paraclinical profile of optic neuritis: a prospective study. *Ital J Neurol Sci*. 1995;16(3):167-176.

126. Stendal-Brodin L, Link H. Optic Neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1978;57(5):418.
127. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(2):156-165.
128. Taub RG, Rucker CW. The relationship of optic neuritis to multiple sclerosis. *American J Ophthalmol* 1954;37:494-497.
129. Tsai CP, Yuan CL, Yu HT et al. Multiple sclerosis in Taiwan. *J Clin Med Assoc.* 2004;67(10):500-505.
130. THE OPTIC NEURITIS STUDY GROUP. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. *Arch Neurol* 2008; 65: 727-732
131. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210–215.
132. Tremlett H, Van der Mei IA, Pittas F et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008;31:271-279.
133. Triola MF. *Introdução à estatística.* 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005:410.
134. Tumani H, Tourtellote WW, Peter JB et al. Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *J Neurol Sci.* 1998;155(1):44-49.
135. Turtellotte WW, Raine CS, McFurland HF. Multiple sclerosis clinical and pathogenetic basis. 1997;57-79
136. VON GRAEFFE, Ueber A. Complication von von sehnervenentzündung mit gerirnkrankheiten. *Arch Ophthalmol* 1860;1:58-71.
137. Wang JC, Tow S, Aung T et al. The presentation, etiology, management and outcome of optic neuritis in asian population. *Clin Experiment Ophtalmol* 2001;29(5):312-315.
138. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;13:119-146.

139. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optic spectrum disorders. *Mult Scler* 2010;16:105-121.
140. Yin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH et al. Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Mult Scler* 2003;9:135–141.

Anexos

11.ANEXOS

11.1. Aprovação do COEP

11.1.1.Projeto inicial



Universidade Federal de Minas Gerais: UFMG
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

DECLARAÇÃO

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado, "RISCO DE CONVERSÃO DE NEURITE ÓPTICA DESMIELINIZANTE ISOLADA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM POPULAÇÃO BRASILEIRA", de responsabilidade, da Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto foi recebida na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão/HC-UFMG para registro e avaliação.

Belo Horizonte, 26 de novembro de 2008.

Elzi do Carmo Cota
Elzi do Carmo Cota
Secretária da DEPE/HC-UFMG

Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar – ala leste
Bairro Santa Efigênia - CEP 30130.100 – Belo Horizonte – MG
Telefones: 31-3409-9375 / 3409-9379 - FAX 31-3409-9380 – depe@hc.ufmg.br

11.1.2. Relatório parcial do projeto (outubro 2012)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 625/08

Interessado(a): Prof. Marco Aurélio Lana-Peixoto
Depto. de Oftalmologia/Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de outubro de 2012, o relatório parcial do projeto de pesquisa intitulado "**Risco de conversão de neurite óptica desmielinizante isolada em esclerose múltipla em população brasileira**".


Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

11.2. EDSS - Escala de Avaliação Neurológica (KURTZKE,1983)

A EDSS é uma escala, parcialmente baseada em medições de oito áreas do sistema nervoso central (SNC) conhecidas como sistemas funcionais (SF). Os passos iniciais na escala medem o grau de disfunção nestes sistemas, como a dormência transitória na face ou dedos, ou os distúrbios visuais. Os passos finais medem a incapacidade no que se refere à mobilidade, usando sobretudo a distância percorrida a pé.

Os sistemas funcionais (SF) avaliados no âmbito da escala EDSS são:

- Funções Piramidais - movimento voluntário
- Funções do Tronco Cerebral - movimento dos olhos, sensação e movimento da face, engolir
- Funções Visuais (ou Ópticas)
- Funções Cerebrais (ou Mentais) - memória, concentração, humor
- Funções Cerebelares - coordenação do movimento ou equilíbrio
- Funções Sensitivas
- Funções Intestinais e Vesicais
- Outras Funções - incluindo a fadiga

Estes sistemas são classificados de acordo com a disfunção verificada em cada um deles. Esta classificação vai desde o normal, que é zero, até à incapacidade máxima, que pode ser cinco ou seis. Esta classificação do sistema funcional, adicionada às indicações da mobilidade e restrições na vida diária, é usada para definir os 20 níveis da EDSS. Nos níveis iniciais da escala, pequenos aumentos no número de sintomas causam um avanço de um ou mais níveis da EDSS. Isto indica o envolvimento de sistemas funcionais adicionais ou uma disfunção/incapacidade mais grave num único sistema funcional. Do nível quatro para a frente, a capacidade de andar torna-se o factor chave na determinação do grau de EDSS. Mudanças noutros sistemas funcionais nesta parte da escala, tais como o movimento dos braços ou função cognitiva, apesar de terem um efeito definitivo no bem-estar de uma pessoa, não resultam numa alteração adicional do nível de EDSS.

A escala EDSS**0**

Exame neurológico normal (todos indicadores de grau 0 nos sistemas funcionais).

1.0

Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos num dos SF.

1.5

Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos em mais de um SF

2.0

Incapacidade funcional mínima num SF

2.5

Incapacidade funcional mínima em dois SF

3.0

Incapacidade funcional moderada num SF ou incapacidade ligeira em três ou quatro SF, embora com plena capacidade ambulatória.

3.5

Plena capacidade ambulatória, mas com incapacidade funcional moderada num SF, e um ou dois SF com grau 2, ou dois SF com grau 3, ou cinco SF com grau 2.

4.0

Plena capacidade ambulatória sem necessidade de assistência, plena independência funcional, actividade durante cerca de 12 horas por dia, apesar de alguma incapacidade funcional relativamente grave, caracterizada por um SF com grau 4 (os restantes SF com graus 0 ou 1) ou combinações de graus inferiores ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade ambulatória num percurso de cerca de 300 metros sem assistência ou descanso

4.5

Plena capacidade ambulatoria sem assistência, actividade normal durante a maior parte do dia, capacidade de trabalhar durante um dia completo, eventualmente com algumas limitações à actividade plena ou com necessidades de assistência mínima; estado caracterizado por uma incapacidade funcional relativamente grave, apresentando um SF com grau 4 (os restantes com grau 0 ou 1), ou combinações de grau inferior, ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade ambulatoria num percurso de cerca de 300 metros sem assistência ou descanso

5.0

Capacidade ambulatoria num percurso de cerca de 200 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para afectar adversamente o desempenho das actividades diárias (por exemplo, realizar o trabalho de um dia sem tomar medidas especiais). Um SF com grau 5 isolado, os restantes com grau 0 ou 1; ou combinações de graus inferiores, que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0

5.5

Capacidade ambulatoria num percurso de cerca de 100 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para impedir o desempenho das actividades diárias. Um SF com grau 5 isolado, os restantes com grau 0 ou 1; ou combinações de graus inferiores, que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0

6.0

Apoio unilateral intermitente ou constante (bengala, canadiana ou outras próteses) necessário para andar cerca de 100 metros, com ou sem descanso. Combinações com mais de dois SF com grau 3+

6.5

Apoio bilateral constante (bengalas, canadianas ou outras próteses) necessário para andar cerca de 20 metros sem descanso. Combinações com mais de dois SF com grau 3+

7.0

Incapacidade de andar mais de 5 metros, mesmo com apoios, necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; doente desloca-se sozinho na cadeira de rodas pelo menos 12 horas por dia. Combinações com mais de um SF com grau 4+; muito raramente, grau piramidal 5 isolado

7.5

Incapacidade de dar mais de alguns passos; necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; doente poderá necessitar de ajuda nas suas deslocações; doente consegue manipular a cadeira, mas não consegue aguentar-se numa cadeira de rodas normal durante o dia inteiro; poderá necessitar de uma cadeira de rodas eléctrica. Combinações com mais de um SF com grau 4+

8.0

Doente essencialmente confinado ao seu leito ou cadeira, ou deambulando de cadeira de rodas com ajuda de terceiros, podendo estar fora da cama durante a maior parte do dia; preservação de muitas das funções necessárias para cuidar de si próprio; de uma maneira geral, ainda consegue usar os braços de forma eficaz. Combinações com mais de dois SF, normalmente com grau 4+ em diversos sistemas funcionais

8.5

Doente essencialmente confinado ao leito durante a maior parte do dia; ainda consegue usar o(s) braço(s) de maneira eficaz; preservação de alguma capacidade para cuidar de si próprio. (equivalentes habituais de SF são combinações, normalmente com grau 4+ em diversos sistemas funcionais)

9.0

Doente acamado e totalmente dependente; capaz de comunicar e de comer. Combinações de SF maioritariamente de grau 4+

9.5

Doente acamado e totalmente dependente, incapaz de comunicar e de comer. Combinações de SF quase todos com grau 4+

10.0

Morte devida à Esclerose Multipla.

11.3. Critérios diagnósticos de Poser – 1983 (POSER et al.,1983)

Categoria	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
EM clinicamente definida (EMCD)	2 surtos e evidência clínica de duas lesões separadas ou 2 surtos, evidência clínica de 1 lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada
EM clinicamente definida com suporte laboratorial	2 surtos, evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada ou 1 surto, evidência clínica de 2 lesões separadas ou 1 surto, evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de uma outra lesão
EM clinicamente provável	2 surtos e evidência clínica de uma lesão ou 1 surto e evidência clínica de 2 lesões separadas ou 1 surto, evidência clínica de de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão.

Os ataques devem envolver diferentes partes do SNC e serem separados por período de pelo menos 1 mês e cada um permanecer por no mínimo 24 horas.

Evidência paraclínica de lesão demonstrada pelo teste do banho quente, estudo de resposta evocada, IRM e avaliação urológica.

O suporte laboratorial consiste na demonstração de bandas oligoclonais de IgG ou de aumento do índice de IgG no LCR.

11.4. Critérios diagnósticos de McDonald - 2005 (POLMAN et al., 2005)

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	<p>Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à IRM</p> <p>Disseminação no espaço, demonstrada por IRM com critérios de Barkhof (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial</p> <p>OU</p> <p>IRM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido;</p> <p>OU</p> <p>Aguardar novo surto.</p>
1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	<p>Disseminação no tempo, demonstrada por IRM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio;</p> <p>OU</p> <p>Aguardar novo surto.</p>
1 surto mais evidência clínica de 1 lesão	<p>Disseminação no espaço, demonstrada por IRM com Critérios de Barkhof ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido</p> <p>E</p> <p>Disseminação no tempo, demonstrada por IRM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas com impregnada pelo gadolínio</p> <p>OU</p> <p>Aguardar novo surto.</p>

Uma lesão desmielinizante medular à IRM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM; uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo; lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhof.

A necessidade de o paciente apresentar dois surtos para o diagnóstico atualmente pode ser substituída por um surto associado à progressão de lesões à IRM (novas lesões ou surgimento de impregnação pelo gadolínio em lesões anteriormente não impregnadas, ou aumento do tamanho de lesões prévias), após o primeiro surto.

11.5. Critérios de Barkhof (BARKHOF et al., 1997)

Os quatro parâmetros dos critérios de Barkhof são:

1. Ao menos uma lesão gadolíneo positiva (ou pelo menos, nove lesões hiperintensas em T2).
2. Ao menos uma lesão periventricular.
3. Ao menos uma lesão justacortical.
4. Ao menos uma lesão infra-tentorial.

11.6. Critérios diagnósticos de Allison e Millar – 1954 (ALLISON e MILLAR, 1954)

EM com certeza: Prova patológica.

EM Provável:

- Alguma incapacidade física.
- Remissão e recidiva.
- Sinais de lesões múltiplas.

EM Provável Precoce e Latente:

- Ausência de incapacidade ou leve incapacidade.
- Remissão e recidiva.
- Um ou mais sinais anormais associados com EM.
- Episódio único precoce, sugestivo de EM, com sinais de lesões múltiplas.

EM Possível:

- Incapacidade física.
- História progressiva.
- Sinais insuficientes de lesões múltiplas.
- Outras causas excluídas.

11.7. Critérios diagnósticos de Schumacher – 1965 (SCHUMACHER et al., 1965)

EM Clinicamente definida:

- Exame neurológico com anormalidade objetiva devida a disfunção do SNC.

- Pelo exame ou história deve haver envolvimento de duas ou mais regiões distintas do SNC.

- Envolvimento predominante da substância branca do SNC.

- Envolvimento do SNC segue temporalmente um dos padrões:
 - (a) dois ou mais episódios, cada um durando pelo menos 24 h e separados por período de um mês ou mais ou

 - (b) progressão lenta dos sinais e sintomas por período de pelo menos seis meses. Idade de início entre 10 e 50 anos.

- Sintomas e sinais não podem ser melhor explicados por outra doença.

11.8. Critérios diagnósticos de Rose – 1976 (ROSE et al.,1976)

EM Clinicamente Definida:

- Remissão e recidiva, pelo menos dois ataques separados por um mês ou mais.
- Lentamente progressiva por pelo menos seis meses.
- Sinais atribuídos a mais de um local de lesão na substância branca do SNC.
- Início entre 10 e 50 anos.
- Nenhuma explicação neurológica melhor.

EM Provável:

- História de sintomas com remissão e recidiva, apresentando um sinal neurológico associado com EM.
- Um único ataque documentado com sinais de doença multifocal da substância branca, seguida por sinais e sintomas variáveis.
- Nenhuma explicação neurológica melhor.

EM Possível:

- História de sintomas de remissão e recidiva sem sinais documentados ou com sinais neurológicos insuficientes para estabelecer mais que um local de patologia no SNC.
- Nenhuma explicação neurológica melhor.

11.9. Critérios diagnósticos de McDonald e Halliday – 1977 (McDonald e Halliday,1977)

EM Provada:

- Diagnóstico estabelecido na necrópsia.

EM Clinicamente Definida:

- História de remissão com dois ou mais episódios.
- Evidência de lesões em dois ou mais locais, necessariamente, separadas do SNC.
- Lesões, predominantemente, na substância branca.
- Idade de início entre 10 e 50 anos.
- História de sinais ou sintomas por um ano ou mais.
- Nenhuma explicação melhor para as anormalidades.

EM Provável Precoce e Latente:

- Episódio único sugestivo de EM.
- Evidência de lesões em dois ou mais locais, necessariamente, separadas do SNC ou curso de remissões e recidivas.
- Evidência de somente um lesão associada com EM.

EM Provável Progressiva:

- História progressiva de paraplegia.
- Evidência de lesões em dois locais necessariamente separados do SNC.
- Outras causas excluídas.

EM Possível Progressiva:

- História progressiva de paraplegia.
- Evidência de somente uma lesão do SNC.
- Outras causas excluídas.

EM Suspeita: Episódio único sugestivo de EM, sem evidência de qualquer lesão ou com evidência de uma única lesão ou neurite óptica recorrente uni

ou bilateral, com episódio adicional não envolvendo o nervo óptico, mas sem evidência de lesão além do olho.

11.10 Conversão dos valores da escala de Snellen para a Escala de LogMAR

Conversão da acuidade visual em LogMAR

Acuidade visual - Snellen	LogMAR
20/20	0
20/25	0,9696
20/30	0,1760
20/40	0,3010
20/60	0,4771
20/70	0,5540
20/100	0,6989
20/200	1
20/400	1,3010
20/800	1,6020

FONTE: (Bailey et al., 1976)