



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

ANA ROSA AIRÃO BARBOZA

**CURSO CLÍNICO DA NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA NUM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO
2023

ANA ROSA AIRÃO BARBOZA

**CURSO CLÍNICO DA NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA NUM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO RIO DE JANEIRO**

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga

RIO DE JANEIRO
2023

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

B238 Barboza, Ana Rosa Airão
 Curso clínico da neuromielite óptica pediátrica num
centro de referência em doenças desmielinizantes do Rio de
Janeiro / Ana Rosa Airão Barboza. -- Rio de Janeiro :
UNIRIO, 2023.
 125 f.

 Orientador: .
 Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Neurologia,
2023.

 1. Neuromielite ótica. 2. Doença de Devic. 3. Follow-up.
I. Título.

ANA ROSA AIRÃO BARBOZA

**CURSO CLÍNICO DA NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA NUM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO RIO DE JANEIRO**

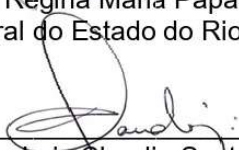
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: 10/04/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO



Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO



Prof^a. Dr^a. Maria Marta Regal de Lima Tortori
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO



Prof^a. Dr^a. Marina Papais Alvarenga
Universidade Severino Sombra - USS

Documento assinado digitalmente



TANIA REGINA DIAS SAAD SALLES
Data: 31/08/2023 23:03:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Tania Regina Dias Saad Salles
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

DEDICATÓRIA

Para meus pais e meus irmãos.

Para meu marido e meus filhos.

Aos meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus e aos benfeitores espirituais que me apoiam e fortalecem, às famílias que confiaram a saúde de seus filhos a mim e às crianças que me envolveram com seu carinho, mesmo doentes.

Aos meus pais Mariene e Roberto (*in memoriam*) pelo carinho e dedicação para que eu pudesse me tornar médica, mas principalmente pelo amor com que sempre me envolveram; aos meus irmãos Beto e Bianco pelas melhores risadas e conexão total.

Ao meu marido, Adriano, meu companheiro de muitas jornadas, e às pessoas mais preciosas em nossas vidas: Clara, Daniel e João, por construirmos esta família amorosa e por apoiarem meus projetos. À minha "irmã escolhida" Aimar pela presença generosa.

Sou grata a todos os professores que passaram pela minha vida, desde os primeiros anos de escola, da faculdade na UNIRIO e da PPGNEURO, por compartilharem comigo seu conhecimento e experiência. Em especial, agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Regina Alvarenga, que há quase 30 anos me encantou com seu amor pela neurologia e despertou em mim o objetivo de ser neurologista. Generosamente me acompanhou como orientadora na monitoria, no mestrado e agora no doutorado, oferecendo seu conhecimento, sua experiência e seu dinamismo incansável.

Aos professores Adriano Almeida, Júlio Tolentino e Patrícia Barreto por assumirem a linha de frente nas disciplinas que coordenamos para que eu pudesse ter tempo para esta pesquisa. Aos queridos Marilza Campos, Maria Marta Tortori, Norma Perlroth, Cláudio Tortori e Adailton Pontes (*in memoriam*) por me inspirarem com seu exemplo de ética e dedicação.

Agradeço aos professores que compõem a banca por terem disponibilidade para participar desta etapa acadêmica tão importante para mim.

Obrigada a todos os amigos que me apoiaram durante o doutorado, a lista não caberia aqui.

Aos secretários da neurologia, mas em especial ao Sr. Luiz Eduardo Veiga, que sempre esteve disponível para me ajudar a organizar as burocracias necessárias do mestrado e do doutorado e que deu dicas valiosas, principalmente no final.

Ninguém se constrói sozinho.

Gratidão a todos que contribuíram para que esteja aqui.

*“Não sejas o hoje.
Não suspires por ontens...
Não queiras ser o amanhã.
Faze-te sem limites de tempo.
Vê a tua vida em todas as origens.
Em todas as existências.
Em todas as mortes.
E sabe que serás assim para sempre.
Não queiras marcar a tua passagem.
Ela prossegue:
É a passagem que se continua.
É a tua eternidade.
É a eternidade.
És tu.”*

Cecília Meireles

RESUMO

Introdução: A neuromielite óptica (NMO) é uma rara doença inflamatória, autoimune, com idade média de início de 32 a 45 anos. Ainda existem muitas dúvidas sobre a doença iniciada antes dos 18 anos (NMO pediátrica/NMOped). Este estudo tem o objetivo de descrever uma série de 28 casos da NMOped numa coorte do RJ e comparar dados demográficos e clínicos com NMO iniciada na idade adulta (NMOad). **Métodos:** Foram selecionados 141 pacientes com NMO recorrente de uma coorte de 1910 pacientes com doença desmielinizante inflamatória idiopática (DDII) acompanhados entre 1997 e 2021 no centro de referência no Hospital Federal da Lagoa (HFL). Este foi um estudo observacional analítico longitudinal com dados retrospectivos de 28 pacientes com NMOped. **Resultados:** No grupo de NMOped predominou o sexo feminino, afrodescendentes e idade de início da doença aos 14 anos (3-17). O evento índice 1 predominante foi a neurite óptica (NO), com mediana de 38 meses entre o evento índice 1 e 2. Manifestação cerebral e/ou de tronco cerebral foi surto inicial em 18% dos casos. A NMOped mostrou-se com alta morbidade em acordo com a literatura. No último *follow-up* quase 90% dos pacientes apresentavam disfunção visual grave, mais da metade disfunção motora grave, cerca de 30% evoluíram para o modelo Devic. A sorologia AQP4 foi positiva em 60% e a RM de coluna mostrou LEMT em 100% dos casos. Não houve associação entre gravidade de disfunção neurológica e etnia ou *status* sorológico. Após 14 anos de *follow-up* (mediana) a maioria dos pacientes apresentava um EDSS classificado como grave e quase 30% evoluíram para óbito. Em comparação com NMOad (113 casos) ambos apresentaram predomínio do sexo feminino e de afrodescendentes. Foi estatisticamente significativo na NMOped: predomínio da NO bilateral como evento índice visual, maior tempo entre evento índice 1 e 2, presença de sintomatologia de tronco cerebral e/ou cerebral, maior tempo de doença, maior sobrevida. Idade de início ou *status* sorológico não apresentaram relevância para a evolução clínica. Ao avaliar os 141 pacientes em conjunto, a mielite transversa completa como evento índice medular esteve mais relacionada com mortes do que a parcial. **Conclusão:** Este trabalho analisou a maior coorte de pacientes afrodescendentes com NMO pediátrica da América Latina. É uma doença grave e com alta morbidade com uma apresentação mais frequente de sintomatologia de tronco cerebral e cerebral, maior sobrevida e melhor pontuação EDSS no último follow-up, em relação a NMOad.

Palavras-chave: Neuromielite óptica. Doença de Devic. *Follow-up*. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Neuromyelitis optica (NMO) is a rare inflammatory autoimmune disease with an average onset age of 32 to 45 years. There are still many uncertainties about the disease that begins before the age of 18 (pediatric NMO/pedNMO). This study aims to describe a cohort of 28 cases of pedNMO from Rio de Janeiro and compare demographic and clinical data with NMO onset in adulthood (adNMO). **Methods:** 141 patients with recurrent NMO were selected from a cohort of 1910 patients with DDII followed between 1997 and 2021 at the reference center at Hospital Federal da Lagoa (HFL). This was a longitudinal analytical observational study with retrospective data from 28 patients with pedNMO. **Results:** The pedNMO group was predominantly female, of African descent, with disease onset age of 14 years (3-17). The predominant first event was optic neuritis (ON), with a median of 38 months between the first and second events. Brain and/or brainstem manifestation was the initial outbreak in 18% of cases. PedNMO was shown to have high morbidity in accordance with the literature. In the last follow-up, almost 90% of patients had severe visual impairment, more than half had severe motor dysfunction, and about 30% progressed to the Devic model. AQP4 serology was positive in 60%, and spinal MRI showed LEMT in 100% of cases. There was no association between neurological dysfunction severity and ethnicity or serological status. After a median follow-up of 14 years, most patients had an EDSS classified as severe, and nearly 30% progressed to death. In comparison with adNMO (113 cases), both presented a predominance of females and of African descent. In pedNMO, there was a statistically significant predominance of bilateral ON as the visual index event, longer time between the first and second events, presence of brainstem and/or brain symptomatology, longer disease duration, longer survival. Age of onset or serological status did not show relevance for clinical progression. When evaluating the 141 patients together, complete transverse myelitis as the index spinal event was more related to death than partial. **Conclusion:** This study analyzed the largest cohort of Afro-descendant pediatric NMO patients in Latin America. It is a severe and highly morbid disease with a more frequent presentation of brainstem and cerebral symptomatology, longer survival, and better EDSS score in the last follow-up compared to adNMO.

Keywords: Neuromyelitis optica. Devic's disease. Follow-up. Pediatrics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Publicações no PubMed termo “ <i>neuromyelitis optica</i> ” no período de 1937 a 2022	20
Figura 2	Imunopatogênese da NMO	26
Figura 3	Escala Expandida de Incapacidade (EDSS)	30
Figura 4	Prevalência de NMO ou NMOSD (critérios de diagnóstico definidos por Wingerchuk et al., 2006* ou pelo IPND 2015†)	31
Figura 5	Fluxograma revisão sistemática da literatura	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios diagnósticos NMO 1999	27
Quadro 2	Critérios diagnósticos NMO 2006	28
Quadro 3	Critérios diagnósticos NMOSD 2015	29
Quadro 4	Termos de busca e filtros por plataforma	35
Quadro 5	Artigos selecionados para a revisão sistemática	38
Quadro 6	Número de artigos e total de pacientes por continente	39
Quadro 7	Características dos estudos	40
Quadro 8	Critérios de faixa etária encontrados na revisão	45
Quadro 9	Distribuição de pacientes quanto ao sexo na revisão	45
Quadro 10	Características étnicas dos pacientes na revisão de literatura	45
Quadro 11	Conclusões e limitações dos estudos	52
Quadro 12	Dados individuais coorte pediátrica (ano de nascimento, idade de início da doença (anos) sexo e etnia	62
Quadro 13	Características clínicas iniciais e dados laboratoriais	63
Quadro 14	Gravidade dos eventos índices e recuperação	65
Quadro 15	Presença de síndrome de tronco cerebral ou cerebral em algum momento da doença	66
Quadro 16	Gravidade da disfunção neurológica no último <i>follow-up</i>	68
Quadro 17	Desfechos clínicos: tempo de doença e gravidade no último follow-up, ocorrência de óbito	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Tempo entre E1 e E2 versus paciente adulto ou pediátrico	74
Gráfico 2	Tempo de doença versus paciente adulto ou pediátrico	77
Gráfico 3	Curva de Kaplan-Meier com todos os pacientes	81
Gráfico 4	Curva de Kaplan-Meier com pacientes pediátricos e adultos	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas das coortes de NMO pediátrica da revisão sistemática	42
Tabela 2	Características clínicas e <i>follow-up</i> da revisão sistemática	47
Tabela 3	Características demográficas dos pacientes pediátricos	63
Tabela 4	Características clínicas iniciais e dados laboratoriais	64
Tabela 5	Frequência e gravidade dos eventos índices da coorte pediátrica ..	66
Tabela 6	Características quanto a apresentação de síndrome de tronco cerebral ou cerebral na coorte pediátrica	67
Tabela 7	Avaliação da gravidade da disfunção neurológica no último <i>follow-up</i>	69
Tabela 8	Desfechos clínicos: gravidade no último <i>follow-up</i> e ocorrência de óbito	70
Tabela 9	Associação entre etnia e morbidade	71
Tabela 10	Características dos grupos quanto ao sexo e etnia	71
Tabela 11	Idade de início da doença	72
Tabela 12	Análise da correlação idade de início e etnia	72
Tabela 13	Comparação entre os eventos índices e tipo de evento índice entre pacientes pediátricos e adultos	73
Tabela 14	Análise do tempo entre o evento índice 1 e o evento índice 2	74
Tabela 15	Comparação entre os grupos adulto e pediátrico e escalas funcionais <i>at nadir</i> e <i>at recovery</i>	75
Tabela 16	NMO associada a síndrome de tronco cerebral ou cerebral	75
Tabela 17	Positividade para o marcador AQP4	76
Tabela 18	Gravidade das disfunções neurológicas em relação ao tempo de doença	77
Tabela 19	Gravidade da disfunção neurológica no último <i>follow up</i>	78
Tabela 20	Presença de NOB grave e evolução para modelo DEVIC último <i>follow up</i>	79
Tabela 21	Classificação EDSS pela gravidade no último <i>follow up</i>	79
Tabela 22	Análise de dados referentes aos óbitos	80
Tabela 23	Correlação do óbito com classificação do EDSS da última avaliação	80
Tabela 24	Análise de eventos clínicos associados a morte	81

Tabela 25	Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para todos os pacientes do estudo	83
Tabela 26	Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para os pacientes pediátricos	83
Tabela 27	Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para os pacientes adultos	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A+P - Adulto associado ao pediátrico
ADEM - Encefalomyelite aguda disseminada
ANTIMOG - Autoanticorpos contra a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos
AQP4-IgG - Anticorpo específico contra os canais de aquaporina
AZA - Azatioprina
BHE - Barreira hematoencefálica
BVS - Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBA - *Cell-based assay*
CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DDII - Doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas
DMD - Drogas modificadoras da evolução da doença
E1 - Evento índice um
E2 - Evento índice dois
EDSS - *Expanded Disability Status Scale*
EM - Esclerose múltipla
EPV - Espaço perivascular
HFL - Hospital Federal da Lagoa
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
IPND - Painel Internacional para Diagnóstico de NMO
LCR - Líquor
LES - Lupus eritematoso sistêmico
LETM - Lesão medular longitudinal extensa
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
MRC - *Medical Research Council* (Escala para avaliação da força muscular)
MS - Ministério da Saúde
MT - Mielite transversa
NMO - Neuromielite óptica
NMOad - Neuromielite óptica em adultos
NMOped - Neuromielite óptica pediátrica

NMOSD - *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder* ou desordem do espectro da neuromielite óptica

NO - Neurite óptica

NOB - Neurite óptica bilateral

NOU - Neurite óptica unilateral

OD - Olho direito

OE - Olho esquerdo

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PPGNEURO-UNIRIO - Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RM - Ressonância magnética

SCIELO - *Scientific Electronic Library Online*

SNC - Sistema nervoso central

SS - Síndrome de Sjögren

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO NEUROMIELITE ÓPTICA	22
2.1	HISTÓRICO	22
2.2	IMUNOPATOGENESE E MARCADOR AQP4	24
2.3	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	27
2.4	EVOLUÇÃO CLÍNICA	29
2.5	EPIDEMIOLOGIA	31
3	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	33
3.1	INTRODUÇÃO NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA	33
3.2	OBJETIVO	34
3.3	METODOLOGIA	35
3.3.1	Seleção de artigos	35
3.4	RESULTADOS	37
3.4.1	Características dos estudos	40
3.4.2	Características demográficas das coortes de NMO pediátrica	42
3.4.3	Características clínicas e <i>follow-up</i>	45
3.4.4	Conclusões e limitações dos estudos	52
4	OBJETIVOS	55
4.1	OBJETIVO GERAL	55
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
5	PACIENTES E MÉTODO	56
5.1	SELEÇÃO DE PACIENTES	56
5.2	COLETA DE DADOS	58
5.3	DESENHO DE ESTUDO	58
5.4	DADOS COLETADOS	58
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
5.6	ASPECTOS ÉTICOS	61
6	RESULTADOS	62
6.1	COORTE PEDIÁTRICA	62
6.1.1	Características demográficas	62
6.1.2	Características clínicas e laboratoriais	63
6.1.3	Gravidade dos eventos índice	64

6.1.4	Comprometimento neurológico de outras áreas do SNC	66
6.1.5	Acompanhamento longitudinal da coorte pediátrica e registro das disfunções neurológicas no último <i>follow-up</i>	67
6.1.6	Desfechos clínicos: óbito, tempo de doença e gravidade no último <i>follow-up</i>	69
6.1.7	Avaliação etnia e morbidade	70
6.2	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS E ADULTOS .	71
6.2.1	Dados demográficos	71
6.2.2	Comparação de dados clínicos	72
6.2.2.1	Comparação entre eventos índice	72
6.2.2.2	Comparação do tempo entre os eventos índices 1 e 2	73
6.2.2.3	Evolução e comparação dos dois grupos <i>at nadir</i> e <i>at recovery</i> dos eventos índices	74
6.2.2.4	Manifestações neurológicas fora da medula e do nervo óptico ao longo da doença	75
6.2.3	Comparação da positividade para o marcador AQP4	76
6.2.4	Aferição da gravidade neurológica no último <i>follow-up</i>	76
6.2.5	Desfechos clínicos: tempo de doença, gravidade no último <i>follow up</i> e óbito	78
6.2.6	Dados relacionados ao óbito	80
6.2.7	Análise de sobrevida	81
7	DISCUSSÃO	85
8	CONCLUSÃO	94
	REFERÊNCIAS	96
	APÊNDICE A - Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Neurologia	108
	APÊNDICE B - Tabela da coorte NMO com classificação pelos critérios Wingerchuk e colaboradores (2015)	109
	ANEXO A - Escala do Medical Research Council (MRC)	116
	ANEXO B - Escala Expandida do Estado de Incapacidade	117
	ANEXO C - Escala de Disfunção do Nervo Óptico e da Medula ...	118
	ANEXO D - Critérios propostos para mielite transversa por Scott, Kassab e Singh (2005)	119
	ANEXO E - Parecer Consubstanciado do CEP-HUGG	120

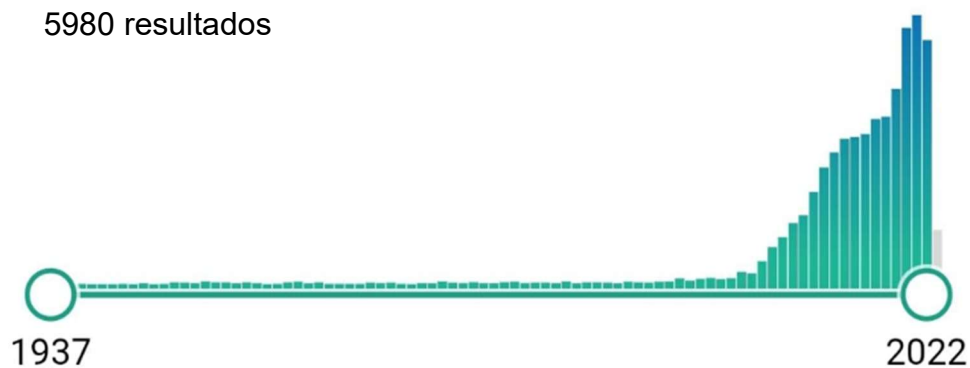
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A Neuromielite Óptica (NMO) é uma doença autoimune do sistema nervoso central (SNC), na qual caracteristicamente os nervos ópticos e a medula espinhal são afetados por episódios inflamatórios, ocasionando quadros graves de neurite óptica (NO) e mielite (WINGERCHUK *et al.*, 1999). É uma doença rara que pode compartilhar no seu curso características clínicas e radiológicas com outras doenças desmielinizantes, em particular com a esclerose múltipla (EM) em crianças (TENEMBAUM *et al.*, 2016).

O marco histórico da descrição de casos foi realizado por Eugene Devic e seu aluno Fernand Gaut em 1894, mas somente mais de um século depois (em 2004) foi descoberto um marcador específico. A história desta doença atravessou três séculos, abrindo um novo caminho na pesquisa da fisiopatologia das doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (DDII) do SNC (JARIUS; WILDEMANN, 2013). Com a descoberta deste biomarcador (denominado NMO-IgG ou AQP4-IgG) por Lennon e colaboradores (2004), a NMO positiva para este anticorpo passou a ser considerada uma identidade nosológica separada da EM e classificada como uma astrocitopatia (LENNON *et al.*, 2004).

Ao longo dos séculos XX e XXI, diferentes critérios foram estabelecidos para identificar e diferenciar a NMO de outras DDII. Para traçar um panorama do aumento do interesse da comunidade acadêmica mundial em relação à NMO, basta fazer uma rápida consulta ao PubMed. Uma busca pelo termo "*neuromyelitis optica*" no período de 1937 a 1999 mostra 224 publicações (3,6 publicações por ano), principalmente de casos esporádicos. Foi escolhido o ano de 1999 por ser a data da publicação dos primeiros critérios para NMO. De 1999 a 2004, foram publicados 109 trabalhos (21,8 publicações por ano). Dos anos de 2004 (ano da descoberta do anti-AQP4) a 2015 (data da publicação dos critérios diagnósticos atuais), foram publicados 2.219 trabalhos (201,8 publicações por ano). No período de 2015 a 2022, um total de 3.891 referências foram encontradas (555,8 publicações por ano) (Figura 1).

Figura 1: Publicações no PubMed termo “*neuromyelitis optica*” no período de 1937 a 2022



Desde 1995, o Hospital Federal da Lagoa (HFL) possui um ambulatório de referência em DDII, fundado e coordenado pela Profa. Dra. Regina Alvarenga, que se tornou um centro de referência do Ministério da Saúde (MS) no tratamento dessas doenças. Os alunos e professores do grupo de neurociências do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (PPGNEURO - UNIRIO) têm participado das pesquisas realizadas em conjunto no HFL, sendo a neuroepidemiologia das DDII no Brasil a principal linha de investigação do programa. Como professora da UNIRIO e neuropediatra do HFL, tenho a oportunidade de atender pacientes com NMO no centro de referência e participar do grupo de pesquisa do PPGNEURO. No atendimento à faixa etária pediátrica, foi possível identificar alguns desafios do tratamento, como por exemplo, estudos com pacientes abaixo de 18 anos serem escassos, principalmente se comparados com a população adulta, e apenas algumas drogas estarem disponíveis para tratamento na rede pública.

Em especial, o caso de uma paciente me motivou a aprender mais sobre a NMO. Atendo no ambulatório de doenças desmielinizantes/neuropediatria do HFL a paciente M., que apresentou o primeiro episódio de mielite transversa aos quatro anos, em 2011. Em 2014, ela foi internada no HFL por conta de um novo surto de mielite e NO e se tornou paciente da equipe especializada em DDII. Na época, já apresentava paraparesia e perda da visão no olho direito (OD). Até 2016, a condição dela ficou relativamente estável, mas apresentou novo surto com perda da visão do olho esquerdo (OE) com paraplegia, e foi submetida ao tratamento padrão segundo os protocolos internacionais, com recuperação da visão do OE e da marcha, embora

com paraparesia importante. O relato anterior não faz jus ao que foi a rotina de acompanhamento desta criança pela equipe da neurologia. Foram necessárias duas sessões de pulsoterapia com metilprednisolona, imunoglobulina e dois ciclos de plasmaférese até que a visão do OE fosse parcialmente recuperada e o movimento dos membros inferiores retornasse. Como ainda não existe um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para NMO, a família precisou solicitar judicialmente a compra do rituximabe (RTX). Atualmente, M. anda com apoio e utiliza cadeira de rodas. Ela tem baixa visão, mas ainda é necessário controlar o uso do celular, como com qualquer adolescente de 15 anos. Este caso foi apresentado no Congresso Brasileiro de neurologia em 2021 (APÊNDICE A).

Muitas dúvidas surgiram ao acompanhar o caso de M. e perceber a escassez de dados sobre a doença em crianças. Na busca por mais informações sobre a NMOped identificamos que são poucas as séries de casos pediátricos nacionais ou estrangeiras. Embora a NMO possa ser grave em qualquer faixa etária, a evolução da doença em crianças pode ser diferente da observada em adultos. Além disso, a população brasileira é altamente miscigenada e pode haver diferenças em relação às séries de casos com predomínio de outras etnias, principalmente caucasianos. Por isso, é importante realizar estudos que descrevam o curso da doença em nossa população pediátrica para que se possa entender melhor suas características e peculiaridades. Ao reunir informações científicas sobre a NMOped, existe a possibilidade de identificar quais são as melhores abordagens terapêuticas e pleitear junto ao Ministério da Saúde a disponibilidade de tratamentos na rede pública de acordo com os protocolos internacionais. Os 28 casos selecionados para esta tese representam 28 histórias de crianças e adolescentes e suas famílias. Sua análise é um importante passo para avançar no compromisso com os pacientes.

Assim estabeleci como o objetivo desta tese descrever o curso da doença da população pediátrica do HFL, com a motivação de contribuir de alguma forma com mais informações científicas para o acompanhamento de crianças e adolescentes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO NEUROMIELITE ÓPTICA

2.1 HISTÓRICO

O termo “neuromielite óptica aguda” foi utilizado pela primeira vez por Eugène Devic (1858-1930) durante o *Congrès Français de Médecine* em Lyon em 1894. No entanto, é possível encontrar na literatura casos isolados publicados antes dessa denominação.

Segundo P. Nytrová (2020), vários anos antes do Professor Devic, os oftalmologistas já haviam notado a conexão entre cegueira aguda e doença da medula espinhal. O autor destaca como Julius Sichel (1802-1886) utilizou o termo “amaurose espinhal” ou “*Spin-nale Amaurose*” em sua obra “*Traité de l'ophtalmie, la cataracte et l'amaurose*” (1837), onde enfatizou a importância de um exame neurológico completo em pacientes com amaurose. Além dos distúrbios da visão, ele também descreveu outros sintomas, como dormência e distúrbios do movimento dos membros, bem como sensações de zumbido, contrações involuntárias dos membros, distúrbios do esfíncter, falta de ar ou paresia oculomotora (NYTROVÁ, 2020). Em 1844, o médico italiano Giovanni Battista Pescetto (1806-1884) publicou um relato sobre um homem de 42 anos que desenvolveu amaurose aguda e mielite cervical concomitante, com recuperação completa após intensa sangria. O médico inglês Christopher Mercer Durrant (1814-1901) relatou em 1850 o caso de um paciente com tetraparesia e amaurose bilateral na publicação que deu origem ao *British Medical Journal*. Doze anos depois o neuroanatomista, neuropatologista e neurologista Jacob Augustus Lockhart Clarke (1817-1880) descreveu o caso de uma jovem de 17 anos com NO e mielite transversa longitudinalmente extensa no ‘*The Lancet*’. No entanto, nenhum desses autores utilizou o termo “neuromielite óptica” ou similar (JARIUS; WILDEMANN, 2013; NYTROVÁ, 2020). O professor Devic e seu aluno Fernand Gault definiram o termo neuromielite óptica como uma síndrome monofásica caracterizada pelo desenvolvimento simultâneo ou estreitamente relacionado de NO bilateral e mielite aguda. Devic descreveu o caso de uma mulher francesa de 45 anos admitida no *Hôtel-Dieu*, hospital de Lyon, devido à cefaleia intensa intratável, astenia e depressão. Cerca de um mês após o início, a paciente desenvolveu amaurose, paraplegia, retenção urinária e, após algumas semanas, faleceu. A autópsia revelou lesão necrótica e desmielinizante se estendendo por

quatro a cinco centímetros de comprimento na medula torácica baixa e lombar, além de lesão desmielinizante nos nervos ópticos. Pela similaridade do processo patológico envolvendo os nervos ópticos e a medula espinhal, Devic denominou a síndrome de *neuro-myélite optique aiguë* (doença neuromielite óptica). O aluno de Devic, Fernand Gault, reviu em detalhes 17 casos da doença e os descreveu em sua tese "*De la neuromyéélite optique aiguë*". Em 1907, o médico turco Acchioté sugeriu o epônimo Doença de Devic (JARIUS; WILDEMANN, 2013).

Apesar de alguns relatos de caso terem apontado a possibilidade de curso clínico recorrente e o desenvolvimento de lesões sintomáticas no tronco cerebral, os primeiros critérios adotados para o diagnóstico de NMO consideraram como excludentes o comprometimento de outros locais no SNC além da medula e dos nervos ópticos, a existência de recorrências, o intervalo de tempo longo entre os eventos de mielite e neurite óptica e a associação com outras doenças autoimunes, como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e Síndrome de Sjögren (SS). Hoje a compreensão do termo NMO tem significado diferente (JARIUS; WILDEMANN, 2013; LUCCHINETTI *et al.*, 2002, 2014).

A exata relação entre a NMO e a EM foi motivo de embate entre neurologistas por décadas. Como informam Jarius e Wildemann (2013), Devic e Gault chamaram a atenção para diferenças histopatológicas entre os quadros. Outros médicos, como Russel Brain em 1930, julgaram que as diferenças clínicas e patológicas entre NMO e EM eram apenas de forma de instalação e intensidade, e que não se justificava a separação como enfermidades distintas (JARIUS; WILDEMANN, 2013). As dificuldades de definir a fronteira entre EM e NMO permaneceram em sua maioria pela necessidade de diferenciar estas doenças apenas com base em dados clínicos e achados radiológicos (CHRISTY, 2019). Na última década do século XX, surgiram evidências mais robustas de que a NMO deveria ser abordada de forma diferente da EM (STRIANO *et al.*, 2020).

Em 1993, Mandler e colaboradores publicaram um estudo que analisou oito casos de NMO com mielopatia e NO grave (*Devic's neuromyelitis optica*). Esses pacientes não apresentavam sinais de comprometimento do tronco cerebral, cerebelo ou cérebro, mesmo após anos de evolução da doença. Cinco dos oito pacientes faleceram e os resultados das análises histopatológicas deste grupo foram a base a proposição de critérios diagnósticos para diferenciar entre NMO e EM que também pode apresentar sintomas semelhantes, mas afeta diferentes áreas do

SNC. As pacientes acompanhadas por Mandler e sua equipe tinham exames normais de RM cerebral, ausência de bandas oligoclonais no líquido (LCR) e uma neuropatologia distinta, caracterizada por lesões longas e necróticas atingindo mais de três segmentos na medula espinhal. Vasos sanguíneos espessos com necrose perivascular também foram observados no SNC. Essas descobertas levaram à hipótese de que essa doença autoimune era mediada por um anticorpo solúvel. Com base nestes achados, Mandler publicou critérios de diagnóstico para a NMO e diagnóstico diferencial EM (MANDLER *et al.*, 1993; PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 2015).

Os critérios de Mandler incluíam:

- a) Um ou mais episódios de NO unilateral ou bilateral.
- b) Um ou mais episódios de MT aguda.
- c) Nenhuma evidência de lesões cerebrais no exame clínico ou RM.
- d) Ausência de bandas oligoclonais no LCR.

Em 1999, Wingerchuk e colaboradores, publicaram uma série de casos com 54 pacientes concluindo que NMO seria uma síndrome e não uma única doença. Este grupo sugeriu que o termo doença de Devic fosse abandonado e que a prática comum na época de incluir casos de NO como variantes da EM era inadequada (PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 2002; WINGERCHUK *et al.*, 1999). Neste mesmo trabalho foram publicados critérios específicos para o diagnóstico de NMO (Quadro 1) (WINGERCHUK *et al.*, 1999). Somente em 2004, com a descoberta do marcador AQP4, a fisiopatologia específica da NMO foi descrita (LENNON *et al.*, 2014).

2.2 IMUNOPATOGENESE E MARCADOR AQP4

A pesquisa da etiopatogênese da NMO está em constante atualização e envolve muitos componentes do sistema imunológico humano. Com base em cultura de células e tecidos *in vitro*, modelos animais e testes em humanos, a compreensão dos mecanismos que desencadeiam uma inflamação contra os nervos ópticos e medula espinhal na NMO vem sendo construída (TENEMBAUM *et al.*, 2016).

Em 2004, a Dra. Vanda Lennon e colaboradores descreveram um autoanticorpo IgG (NMO-IgG) que se liga a barreira hematoencefálica (BHE) e

avaliaram a acurácia diagnóstica desse autoanticorpo para NMO e outras síndromes de alto risco (mielite transversa extensa ou NO recorrente). A pesquisa envolveu estudos imunohistoquímicos e análise do soro de pacientes. O grupo detectou NMO-IgG em quase três quartos dos pacientes com NMO, e em metade daqueles com alto risco de desenvolver a doença, mas não detectou NMO-IgG em nenhum paciente com EM clássica. A especificidade deste anticorpo foi apoiada pela identificação sorológica, em condições totalmente mascaradas, de 14 pacientes NMO-IgG positivos que tinham síndromes paraneoplásicas e estavam em investigação para autoimunidade. Destes 14 pacientes, 12 posteriormente demonstraram ter um distúrbio relacionado com NMO (LENNON *et al.*, 2004). A Dra. Lennon, colaboradores da Clínica Mayo e da Universidade da Califórnia, em novo estudo publicado em 2005, identificaram que a NMO-IgG se liga seletivamente ao canal de água aquaporina-4 (AQP4) (LENNON *et al.*, 2005).

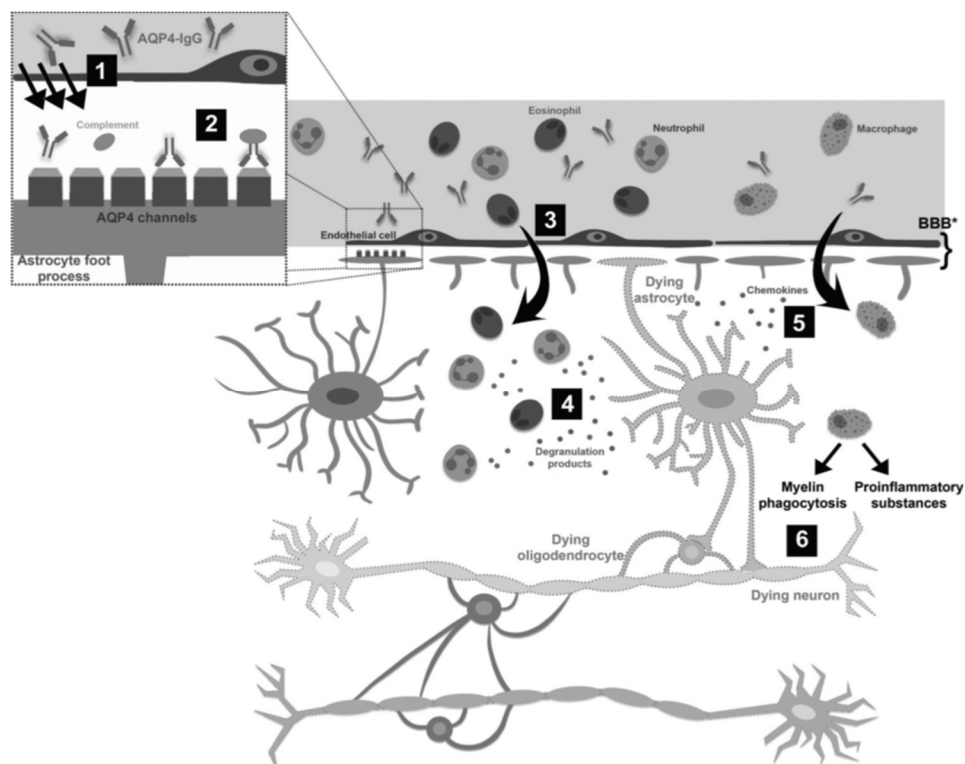
As moléculas de aquaporina pertencem a um grupo de proteínas da membrana celular que têm, entre outras funções, permitir o fluxo de água entre o ambiente intra e extracelular. Dos diferentes tipos de moléculas de aquaporina identificadas, a AQP4 é uma molécula dos canais de água presente nos prolongamentos dos pés dos astrócitos (LENNON *et al.*, 2005; VERKMAN *et al.*, 2011; ZEKERIDOU; LENNON, 2015).

A imunidade humoral tem papel importante nas lesões inflamatórias da NMO. Nos estudos histopatológicos foram identificados imunocomplexos perivasculares contendo moléculas de IgG e IgM, produtos da degradação do complemento e a presença de neutrófilos e eosinófilos, além de numerosos macrófagos contendo restos de mielina fagocitados (VERKMAN, 2005). Durante os ataques agudos de NMO, o LCR apresenta células inflamatórias, mas não há evidência de inflamação intratecal com síntese de IgG (LENNON *et al.*, 2004). As terapias de anticorpos monoclonais anti-CD20 com depleção de células B do sangue, são notavelmente eficazes na prevenção de recaídas na NMO (TENEMBAUM *et al.*, 2016).

Embora o AQP4 seja expresso em muitos órgãos, as células T reativas ao AQP4 polarizadas para um fenótipo T-helper específico em camundongos, atacam apenas o SNC, poupando outros órgãos que expressam o AQP4. Quando células T e B têm como alvo os nervos ópticos ou a medula espinhal, o restante do sistema imunológico é recrutado. Os danos aos astrócitos ocorrem no início do processo devido à ligação de anticorpos aos canais AQP4 nos vasos sanguíneos circundantes

dos pés terminais astrocíticos. A ligação do anticorpo desencadeia danos por meio de mecanismos mediados por células e complemento, começando com a ligação C1q do complemento e ativação da cascata clássica do complemento. Os componentes do complemento C3a e C5a são estímulos para o recrutamento de granulócitos, incluindo neutrófilos e eosinófilos, que atacam os astrócitos por citotoxicidade mediada por células (TENEMBAUN *et al.*, 2016). Os anticorpos Anti-AQP4 produzidos por linfócitos B juntamente com as proteínas de complemento induzem a lise de astrócitos, identificando a NMO na sua fisiopatologia como uma canalopatia autoimune contra os canais de água. Com a identificação do anticorpo específico foi possível detectar uma redução significativa das moléculas AQP4 nas regiões centrais das lesões dos nervos ópticos, da medula espinhal e do tegmento mesencefálico, onde estas moléculas são encontradas nos pés das células astrogliais (Figura 2) (DUTRA *et al.*, 2018; LUCCHINETTI *et al.*, 2002; ROEMER *et al.*, 2007; SINCLAIR *et al.*, 2007).

Figura 2: Imunopatogênese da NMO



1) O AQP4-IgG penetra no SNC em áreas de aumento da permeabilidade da BHE por lesão ou via células endoteliais por transcitose. O anticorpo liga-se seletivamente ao antígeno AQP4 nos prolongamentos dos pés dos astrócitos. 2) A ligação antígeno-anticorpo leva à ativação do complemento e à regulação negativa do canal de água AQP4. 3) Complemento ativado aumenta a permeabilidade da BHE e leva à infiltração de leucócitos, particularmente neutrófilos e eosinófilos. 4) A degranulação leucocitária resulta na morte dos astrócitos. 5) As quimiocinas são liberadas de leucócitos e astrócitos que estão morrendo e atraem macrófagos. Os macrófagos produzem substâncias pró-inflamatórias e fagocitam a mielina. 6) Morte de oligodendrócitos e neurônios (Fonte: Dutra *et al.*, 2018).

A literatura descreve moderada sensibilidade e alta especificidade do anticorpo anti-AQP4, por isso os pacientes com clínica suspeita de NMO devem ser testados. O ideal é que este exame seja realizado durante os surtos da doença e antes da terapia imunossupressora. O teste recomendado pelo Painel Internacional para Diagnóstico de NMO (IPND) é o *cell-based assay* (CBA), que possui sensibilidade média de 76,7% e especificidade de 99,8%. Na dependência do grupo de pacientes estudado, em torno de 20 a 40% com um fenótipo típico de NMO podem ter sorologia negativa para anticorpos AQP4, mesmo com a utilização de testes mais sensíveis. Dados da literatura sugerem que a NMO soronegativa pode diferir da desordem do espectro da neuromielite Óptica (NMOSD) soropositiva em certas características (BANWELL *et al.*, 2008; FREITAS, 2014; JARIUS *et al.*, 2008, 2012; MARIGNIER *et al.*, 2013).

2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Em 1999, os critérios diagnósticos iniciais para NMO consistiam na presença de neurite óptica (NO), mielite transversa longitudinal extensa, pleocitose no LCR (>50 células/ 3 mm^3) e ausência de lesões cerebrais na RM ou ausência de lesões típicas da EM (Quadro 1) (TENEMBAUM; YEAH, 2020; WINGERCHUCK *et al.*, 1999).

Quadro 1: Critérios diagnósticos NMO 1999

Critérios diagnósticos NMO 1999 (WINGERCHUCK <i>et al.</i> , 1999)
O diagnóstico requer todos os critérios absolutos e um critério de suporte maior OU dois critérios de suporte menores.
<u>Critérios Absolutos:</u> 1) Neurite óptica 2) Mielite aguda 3) Nenhuma outra manifestação clínica além do acometimento dos nervos ópticos e da medula espinhal.
<u>Critérios de Suporte Maior:</u> 1) RM de crânio negativa ao início da doença (normal ou não atendendo os critérios radiológicos para esclerose EM. 2) RM de medula espinhal com anormalidade em sinal T2 se estendendo por 3 segmentos vertebrais ou mais. 3) Pleocitose no LCR (> 50 leucócitos/ mm^3) OU > 5 neutrófilos/ mm^3 .
<u>Critérios de Suporte Menor:</u> 1) Neurite óptica bilateral. 2) Neurite óptica severa com acuidade visual fixa pior do que 20/200 em pelo menos um dos olhos. 3) Episódio de fraqueza severa, porém constante, em um ou mais membros (MRC grau 2 ou menor).

Legenda - RM: Ressonância Magnética; LCR Líquor; MRC: escala para avaliação da força muscular do *Medical Research Council* (ANEXO A).

Com a identificação do anticorpo AQP4-IgG, a observação clínica se estendeu e este exame foi incorporado aos critérios diagnósticos em 2006. Em 2007, foi cunhado o termo desordens ou distúrbios do espectro NMO (NMOSD). Este termo inclui pacientes soropositivos para AQP4-IgG com formas clínicas limitadas ou de apresentação inicial diferenciada, como a lesão medular longitudinal extensa (LETM) ou NO recorrente ou bilateral, com alto risco de novos ataques. Incluiu ainda pacientes com lesões cerebrais diencefálicas e do tronco cerebral que ocorrem em uma minoria com NMO típica (Quadro 2) (BABA *et al.*, 2009; FUKUDA *et al.*, 2019; JAUHARU *et al.*, 2013; WINGERCHUK *et al.*, 2006).

Quadro 2: Critérios diagnósticos NMO 2006

Critérios diagnósticos NMO 2006 (WINGERCHUK <i>et al.</i> , 2006)
NMO definida: 1) Neurite óptica. 2) Mielite transversa.
Ao menos dois dos três critérios de suporte: 1) Lesão contínua da medula espinhal observada na RM que se estenda por mais do que 3 segmentos vertebrais. 2) RM de crânio não preenchendo os critérios diagnósticos para esclerose múltipla. 3) Sorologia positiva para NMO-IgG.

Legenda - RM: Ressonância Magnética; NMO IgG: anticorpo NMO imunoglobulina G.

Em 2015, o IPND revisou o diagnóstico de NMO e definiu os critérios diagnósticos atuais estratificando os pacientes conforme o *status* sorológico AQP4-IgG, características clínicas e achados de neuroimagem (Quadro 3) (WINGERCHUK *et al.*, 2015). Os critérios atuais incluem NO, MT aguda, síndrome da área postrema, síndrome aguda do tronco cerebral, narcolepsia ou síndrome diencefálica aguda e síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas da NMOSD. Para o diagnóstico, é necessário apenas um critério central com AQP4 positivo. Os critérios para fazer o diagnóstico em pacientes soronegativos ou sem acesso ao teste AQP4-IgG incluem disseminação no espaço (com a presença de dois critérios clínicos principais) e requisitos adicionais de RM. O diagnóstico depende da ausência de outras causas etiológicas ou razões que expliquem a síndrome (CHAN *et al.*, 2011; GUIMARÃES, 2021; MISU *et al.*, 2005; PITTOCK *et al.*, 2006; TENEMBAUM; YEAH, 2020; WINGERCHUK *et al.*, 2015).

Com relação à nomenclatura, o IPND tomou a decisão de unificar os termos NMO e NMOSD, com a justificativa de que a nomenclatura permite modificações futuras com base em uma possível descoberta e validação de outros biomarcadores

em pacientes AQP4-IgG-soronegativos que têm outras síndromes clínicas típicas de NMOSD (WINGERCHUK *et al.*, 2015).

Quadro 3: Critérios diagnósticos NMOSD 2015

<u>Critérios diagnósticos NMOSD 2015</u> Revisados pelo IPND (WINGERCHUK <i>et al.</i>, 2015)	
<u>A - Critérios para Diagnóstico de NMOSD com AQP4-IgG</u> 1. Pelo menos 1 dos sintomas centrais no quadro clínico; 2. Dosagem positiva para AQP4-IgG; 3. Exclusão de outros diagnósticos.	
<u>B - Critérios para Diagnóstico de NMOSD sem AQP4-IgG ou NMOSD com <i>status</i> desconhecido de AQP4-IgG</u> 1. Ao menos 2 características clínicas centrais, resultado de uma ou mais crises agudas e todos os seguintes requisitos: a. Ao menos 1 das características clínicas centrais devem ser neurite óptica, LETM ou síndrome da área postrema; b. Disseminação no espaço (2 ou mais características clínicas centrais diferentes); c. Preenche critérios na RM conforme aplicado (descritos abaixo). 2. Ausência de anticorpo anti AQP4-IgG ou teste indisponível; 3. Exclusão de outros diagnósticos.	
<u>Características Clínicas Centrais</u> 1. Neurite óptica; 2. Mielite aguda; 3. Síndrome da Área Postrema: episódios de soluços ou náuseas/vômitos sem outras explicações; 4. Síndrome do tronco cerebral aguda; 5. Narcolepsia sintomática ou síndrome diencefálica aguda com RM de crânio característica de NMOSD; 6. Síndrome cortical sintomática com lesões encefálicas típicas de NMOSD.	
<u>Achados na RM necessários para NMOSD sem AQP4-IgG e NMOSD com <i>status</i> desconhecido de AQP4-IgG</u> 1. Neurite Óptica Aguda: RM de crânio mostrando (a) achados normais ou apenas lesões inespecíficas da substância branca, OU (b) RM com nervo óptico com lesões hiperintensas em T2 ou lesão contrastada em T1 abrangendo >1/2 da extensão do nervo óptico, ou envolvendo o quiasma óptico; 2. Mielite Aguda: RM com Mielite transversa longitudinalmente extensa - LETM (lesões intramedulares estendendo por ≥ 3 segmentos contínuos) OU ≥ 3 segmentos contínuos com atrofia focal da medula espinal em pacientes com história compatível com mielite aguda; 3. Síndrome da área postrema: requer lesões associadas da medula dorsal/área postrema; 4. Síndrome do tronco encefálico: requer lesões associadas na região periependimal do tronco encefálico.	

Legenda - IPND: Painel Internacional para Diagnóstico de NMO; NOSD: Doença neuromielite Óptica AQP4-IgG: Anticorpo específico contra os canais de aquaporina; LETM: Lesão medular longitudinal extensa; RM: Ressonância magnética.

2.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA

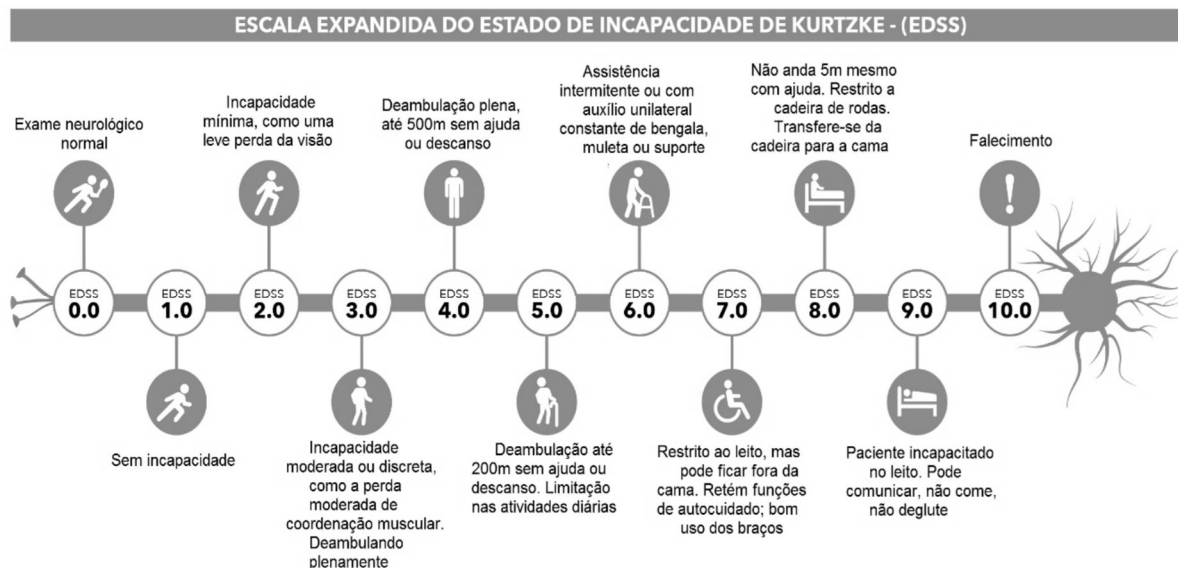
Embora inicialmente a NMO tenha sido descrita como uma doença monofásica, atualmente sabemos que cerca de 80% dos pacientes apresentarão

surtos repetidos de MT e/ou na forma recorrente (CABRERA-GÓMEZ *et al.*, 2009; MATIELLO *et al.*, 2008; PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 2008).

Para acompanhar a evolução clínica dos pacientes, algumas escalas são mais utilizadas na literatura. A *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), uma escala criada por Kurtzke para quantificar os diferentes graus de incapacidade dos pacientes com diferentes distúrbios neurológicos (ANEXO B) e a escala de disfunção do nervo óptico e medula (*Quantification of optic nerve and spinal cord impairment*) proposta por Wingerchuk especificamente na avaliação da evolução clínica de pacientes com NMO (ANEXO C) (KURTZKE, 1983; WINGERCHUK *et al.*, 1999).

A evolução da NMO é, geralmente, descrita na literatura como mais desfavorável do que a EM, com pacientes evoluindo com maior incapacidade neurológica, descrita por valores mais altos de EDSS (BICHUETTI *et al.*, 2013; DE SEZE *et al.*, 2003) (Figura 3). A perda da acuidade visual nos pacientes com NMO também costuma ser mais grave (PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 2008), com pior resposta ao tratamento com corticosteroides, mesmo com doses mais elevadas, do que na EM (PINTO *et al.*, 2019; WINGERCHUK *et al.*, 1999).

Figura 3: Escala Expandida de Incapacidade (EDSS)



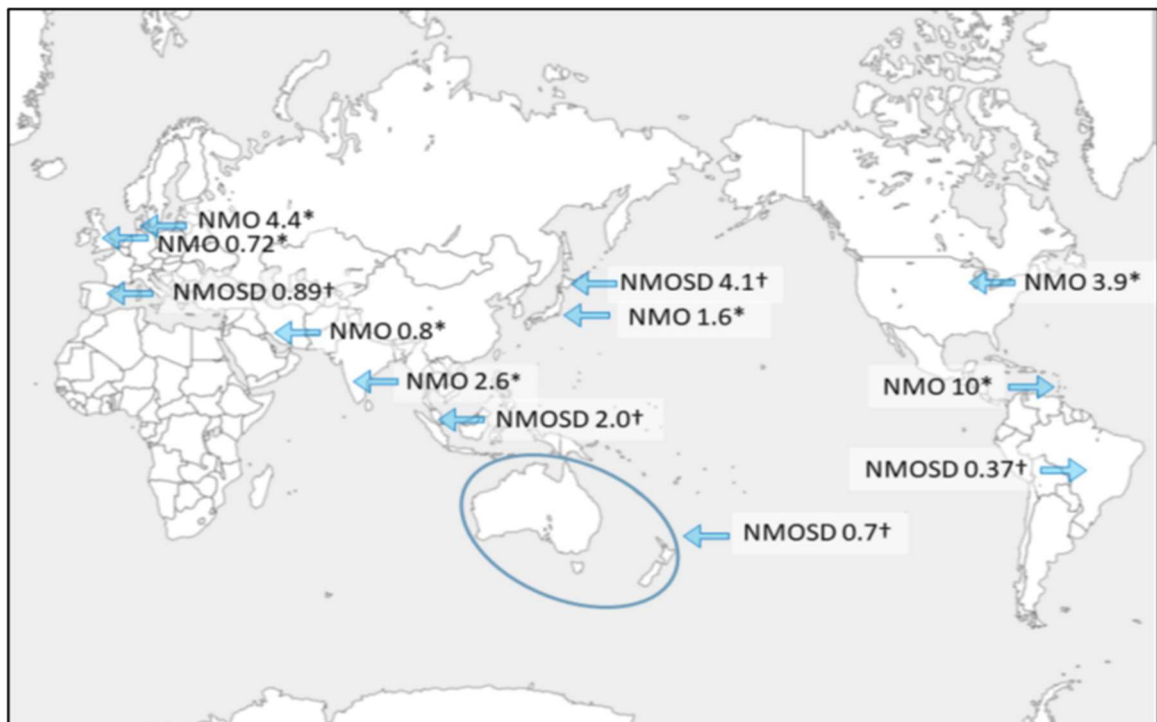
Fonte: Soares (2018).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

A NMO é uma doença rara em todo o mundo e sua prevalência e incidência variam conforme as características da população estudada e área geográfica. Independente disso, é mais frequente entre indivíduos afrodescendentes em relação a caucasianos, com predominância do sexo feminino (KISHK *et al.*, 2021; KISSANI *et al.*, 2021; MORI; KUWABARA; PAUL, 2018). A média de idade na apresentação da NMO varia de 32 a 45 anos nas principais séries de casos. Estudos de base populacional da Europa, Ásia e América do Sul sugerem que a incidência de NMO varia de 0,05 a 4/100.000/ano e a prevalência de 0,52 a 4,4/100.000.5. No entanto, a maioria desses estudos não estratifica os dados por idade (pediátrica ou adulta) no início da doença (DALE *et al.*, 2018; PAPAIS-ALVARENGA *et al.*, 2015; TENEMBAUM *et al.*, 2016).

A figura 4 mostra a prevalência de NMO/NMOSD por país ou área (MORI; KUWABARA; PAUL, 2018). Pode-se observar que a maior prevalência é encontrada na região da Martinica (Afrocaribe) com 10 casos/ 100000 pessoas e incidência de 0.73/100.000.

Figura 4: Prevalência de NMO ou NMOSD (critérios de diagnóstico definidos por Wingerchuk *et al.*, 2006* ou pelo IPND 2015†)



Fonte: Mori, Kuwabara e Paul (2018).

Segundo Papais-Alvarenga e colaboradores, foram encontradas as seguintes frequências relativas de casos de NMO entre pacientes com EM: 1,2% na Austrália, 1,5% na Itália, 8% no México, 15,2% no sudeste do Brasil e 27% na América Central. A autora destaca que a análise desses estudos sugere que o número de pessoas com NMO pode ser maior em populações não brancas que vivem em áreas geográficas com baixas taxas de EM (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2015).

A neuroepidemiologia das doenças desmielinizantes idiopáticas no Brasil é a principal linha de investigação do grupo de neurociências do PPGNEURO - UNIRIO. Após o reconhecimento da NMO recorrente como uma condição distinta da EM (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2002), um número crescente de pacientes com esta enfermidade vem sendo diagnosticado e acompanhado longitudinalmente no Serviço de Neurologia, do Hospital Federal da Lagoa (HFL), centro de referência do Ministério da Saúde (MS) para tratamento destas doenças. Nos estudos publicados pelos pesquisadores do grupo de neurociências/ CNPQ/ UNIRIO, ficou demonstrado que as características demográficas desta coorte diferem das séries internacionais pela alta miscigenação, com 60% de pacientes com origem afro-brasileira. A América do Sul, e em especial o Brasil, apresentam características da composição racial/étnica muito diferente dos países europeus e dos EUA. Esta heterogeneidade racial/étnica se dá em razão da mistura de diversos grupos humanos que aconteceu em nosso país, como os povos indígenas, africanos, imigrantes europeus, em particular, provenientes da península Ibérica e asiáticos (FRAGOSO *et al.*, 2019; PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2014, 2015).

3 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1 INTRODUÇÃO NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA

A NMOSD é considerada uma doença rara, e na faixa etária pediátrica os casos são ainda em menor número, sendo responsável por apenas 3% das DDII na infância (HACOHEN *et al.*, 2017; PEÑA *et al.*, 2011; TENEMBAUM; YEH, 2020).

Uma revisão histórica realizada pela Dra. Alison Christy (2019) mostrou que o primeiro relato pediátrico ocorreu apenas em 1927 por Gilbert Beck. Tratava-se de uma adolescente de 15 anos com NO, ataques de vômitos e fraqueza de membros inferiores, com episódios de remissão e recorrência da clínica. A autópsia revelou desmielinização medular, dos nervos ópticos e quiasma óptico. Christy identificou nove casos de NMOPed relatados em seis artigos ao longo de 18 anos (1927 e 1945). Em 1937, Dr. Sanford Gifford analisando casos pediátricos já publicados por outros autores, escreve: *“nós vemos condensado em algumas semanas o que acontece na esclerose múltipla durante o curso de anos”* (apud Alison Christy, 2019). Os pacientes destes casos não tinham exames de imagem ou teste de anticorpos para confirmar o diagnóstico, mas todos preencheram os critérios clínicos para NMO (CHITNIS *et al.*, 2016; WINGERCHUK *et al.*, 2015), com NO e MT. Somente uma paciente apresentou vômitos relacionados à síndrome de área postrema, embora vários apresentassem sintomas de comprometimento de tronco cerebral (CHRISTY, 2019). Em 1996, Jeffery e Buncic publicaram sete casos de NMOPed com base numa revisão retrospectiva de prontuários ao longo de 15 anos. A idade média inicial foi de sete anos, com um pródromo viral precedente em todos os pacientes. A NO foi bilateral em oito dos nove pacientes (89%). O curso clínico foi caracterizado por uma rápida recuperação visual e neurológica. O acompanhamento médio foi de 5,3 anos, com cinco pacientes acompanhados por seis anos ou mais. Nenhum dos nove pacientes teve qualquer recorrência visual ou neurológica, ou outra doença subsequente significativa. Os autores concluíram que a NMO na população pediátrica teria excelente prognóstico para recuperação visual e sistêmica e sem recorrência futura ou sequelas a longo prazo (JEFFERY; BUNCIC, 1996). Como os critérios diagnósticos para NMO não estavam estabelecidos, a forma recorrente ainda não estava reconhecida e não havia ainda anticorpo específico, é provável que outras patologias tenham sido incluídas neste conjunto (CHRISTY, 2019).

Na reunião para estabelecer novos critérios em 2015, o IPND concluiu que a maioria das características clínicas, de neuroimagem e laboratoriais do NMOped são semelhantes às da doença com início na idade adulta, porém emitiu algumas advertências para a aplicação dos critérios de NMOSD de adultos em crianças. Foi enfatizado que a detecção de uma lesão de RM de LETM associada a mielite aguda pode ser menos específica para NMOSD em crianças. Em torno de 15% dos pacientes pediátricos com EM podem apresentar LETM durante a recaída e na ADEM monofásica também podem surgir lesões tipo LETM. A identificação do AQP4 favorece o diagnóstico de NMOSD. Ainda foi destacado um estudo de crianças soropositivas para AQP4-IgG, onde 45% apresentaram manifestações cerebrais recorrentes, incluindo encefalopatia, o que deve ser considerado nesta faixa etária. Mesmo com estas ressalvas, os critérios diagnósticos propostos em 2015 para NMOSD são considerados adequados para pacientes pediátricos. O acompanhamento da evolução clínica, da disseminação no tempo e a repetição da sorologia AQP4-IgG para crianças com exames negativos que apresentem um evento semelhante a ADEM (por exemplo, com neurite óptica e LETM), pode ser necessária para um diagnóstico mais preciso (CHANSON *et al.*, 2013; DAHAN *et al.*, 2020; TENEMBAUM *et al.*, 2016; WINGERCHUCK *et al.*, 2015).

Apesar da definição de critérios e da evolução em testes laboratoriais, as informações sobre a NMOSD abaixo de 18 anos ainda são escassas. Infelizmente boa parte dos estudos não estratifica a faixa etária pediátrica. A NMO de início pediátrico representa 3% a 5% de dos casos de NMO, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da inclusão do teste de anticorpos AQP4. Com melhor compreensão do comportamento da doença em pacientes pediátricos é possível melhorar o acompanhamento clínico, já que esta faixa etária pode ter peculiaridades como uma apresentação inicial com características de ADEM e valores diferentes de positividade para o AQP4 (GOMBOLAY *et al.*, 2018; TILLEMA; MCKEON, 2012; STRIANO *et al.*, 2020; TENEMBAUM, 2017; TENEMBAUM *et al.*, 2016).

3.2 OBJETIVO

A revisão sistemática da literatura foi realizada seguindo os critérios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE *et al.*,

2021) com objetivo de identificar as publicações de estudos de séries de pacientes com NMOSD pediátrica com suas características clínicas e evolutivas.

3.3 METODOLOGIA

3.3.1 Seleção de artigos

Realizada a pesquisa no *MEDLINE* (Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica Online) via interface de versão atualizada do *PubMed*, *LILACS* (*Scientific* Literatura Técnica da América Latina e Caribe) via *BVS* (Biblioteca Virtual em Saúde) e *Scientific Electronic Library Online* (*SCIELO*) e portal periódicos *CAPE*S (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

A busca por publicações em idiomas inglês, francês, espanhol, alemão ou português foi feita por dois avaliadores independentes. O período para inclusão foi de 1999 a 30 de novembro de 2022. O ano de 1999 foi escolhido pelo marco do primeiro critério para NMO e a identificação da NMO como uma doença recorrente. Os termos de busca e os filtros utilizados conforme as particularidades de cada plataforma estão no quadro 4.

Quadro 4: Termos de busca e filtros por plataforma

Base de busca	Termos utilizados	Filtros aplicados
<i>PubMed</i> (Medical Subject Headings-MeSH)	<i>(((("neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR neuromyelitis optica[Text Word]) AND "Neuromyelitis Optica"[Mesh]) AND "Child"[Mesh]) AND "Adolescent"[Mesh])</i>	<i>Abstract, Humans, English, French, German, Portuguese, Spanish, Child: birth-18 years.</i>
<i>SCIELO</i>	NEUROMIELITE ÓPTICA OR (DEVIC) AND (Pediátrica) OR (adolescente) OR (criança), Expressão: (neuromielite Óptica) OR (DEVIC) AND (pediátrica) OR (criança) OR (adolescente)	A partir de 1999
BVS (base de dados LILACS)	(tw:(neuromielite óptica)) OR (tw:(doença de devic)) AND (tw:("pediatria")) OR (tw:(criança)) OR (tw:("adolescente"))	A partir de 1999
Periódicos CAPES	NEUROMIELITE ÓPTICA OU Doença de DEVIC E pediátrica E criança E Adolescente	Qualquer idioma Data de publicação: 1999 a 2022

A depender do referencial teórico utilizado, a definição de faixa etária pediátrica pode variar com a inclusão até 18 anos e 11 meses ou mesmo até 21

anos (incluindo adolescentes e adultos jovens neste grupo (ASSIS; AVANCI; SERPELONI, 2020; BRASIL, 2005, 2010). Nesta revisão optou-se por manter a faixa etária pediátrica (englobando crianças e adolescentes) até 17 anos e 11 meses, uma vez que essa é a utilizada na maioria das revisões. Especificamente no *MEDLINE* o filtro por idade inclui como adolescentes até 18 anos e 11 meses. Esta diferença de estratificação etária foi corrigida na leitura dos artigos em acordo com os critérios de seleção:

a) Critérios de inclusão:

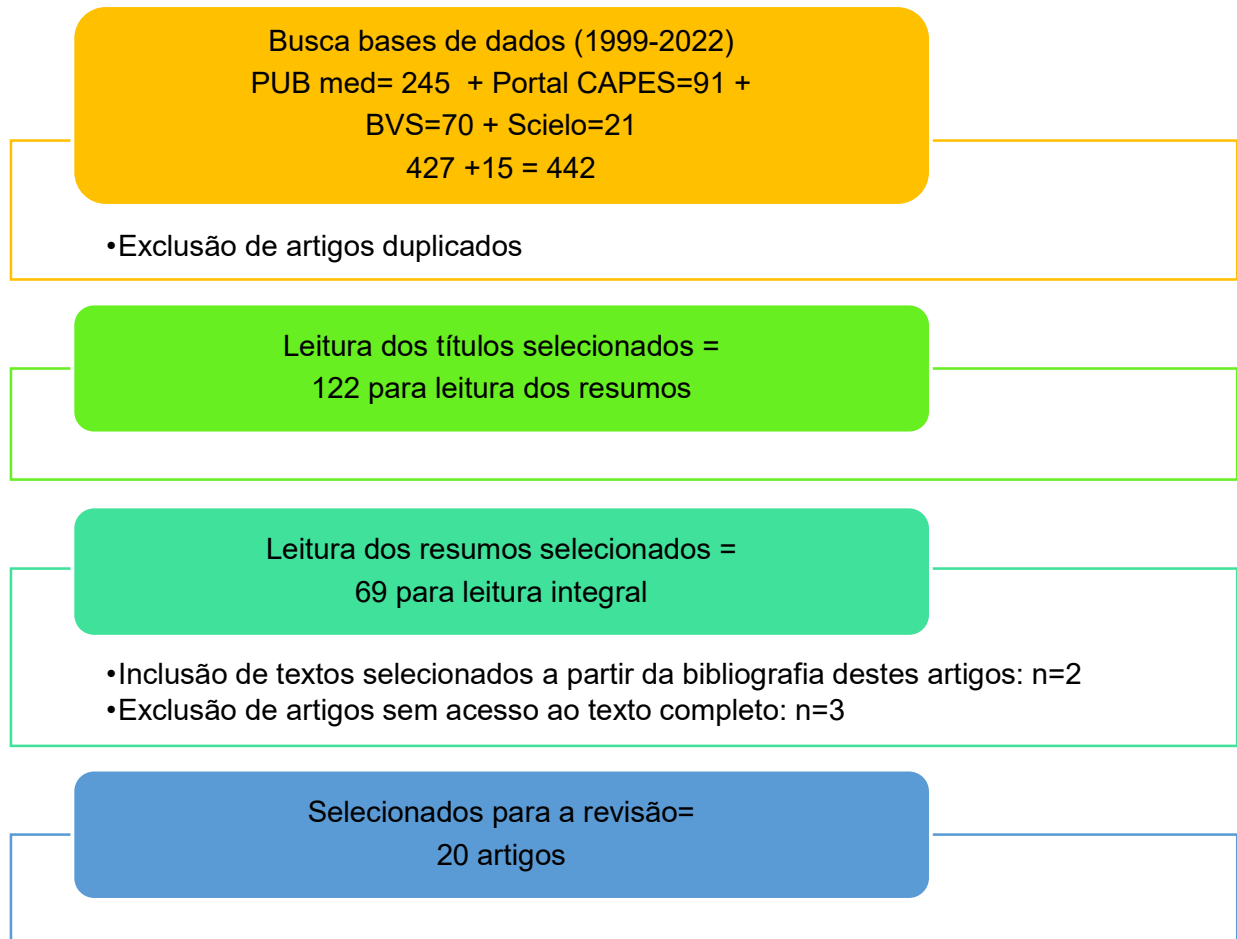
- Séries de casos (com número ≥ 10) ou coorte de pacientes com NMO na faixa etária pediátrica (exclusivamente até 17 anos e 11 meses ou em conjunto com faixas etárias a partir de 18 anos);
- Artigos exclusivamente sobre doenças desmielinizantes (DDII) na faixa etária pediátrica ou publicados em revistas pediátricas, mesmo que o título não falasse de NMO;
- Artigos nacionais sobre coortes de DDII (pois poderiam ter informações sobre NMO pediátrica na nossa população);
- Resumo disponível em inglês;
- Acesso ao texto completo.

b) Critérios de exclusão:

- Relato de caso, correspondência ou resumos de congressos, revisões exclusivamente bibliográficas;
- Artigos sobre pacientes com NMO associados a outras doenças específicas (por exemplo, com miastenia, LES, COVID);
- Artigos exclusivamente sobre tratamento ou exames (exceto pesquisa de AQP4 IgG)
- Artigos que selecionavam determinado perfil de população (por exemplo, NMO pediátrica tratada com rituximabe);
- Artigos exclusivos sobre autoanticorpos contra a glicoproteína de oligodendrócito de mielina (antiMOG).

Foram incluídos ainda artigos identificados em revisões da literatura que conforme o título poderiam interessar a nossa revisão no total de 15 artigos (Figura 5).

Figura 5: Fluxograma revisão sistemática da literatura



Legenda - CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, BVS: Biblioteca Virtual em Saúde, SCIELO: *Scientific Electronic Library Online*, n: número.

3.4 RESULTADOS

Seguindo a estratégia de busca já delineada, foram selecionados 20 artigos, no período de 2008 a 2022, com um total de 543 pacientes classificados pelos autores como pediátricos. A maioria envolveu mais de um centro de pesquisa. Os artigos selecionados para a revisão sistemática estão elencados no quadro 5.

Quadro 5: Artigos selecionados para a revisão sistemática

Autor	Ano	Publicação	País	Título
Banwell et al.	2008	<i>Neurology</i>	Argentina e Canadá	<i>Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders</i>
Mckeen et al.	2008	<i>Neurology</i>	EUA	<i>CNS aquaporin-4 autoimmunity in children</i>
Collongues et al.,	2010	<i>Neurology</i>	França	<i>Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset.</i>
Fragoso et al.	2014	<i>Pediatric Neurology</i>	Brasil	<i>Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence.</i>
Absoud et al.,	2015	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i>	Reino Unido	<i>Paediatric neuromyelitis optica: Clinical, MRI of the brain and prognostic features.</i>
Chitnis et al.	2016	<i>Neurology</i>	EUA	<i>Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report.</i>
Yamaguchi et al.	2016	<i>Neurology</i>	Japão	<i>A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan</i>
Fragomeni, Bichueti e Oliveira	2018	<i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i>	Brasil	<i>Pediatric-onset multiple sclerosis in Brazilian patients: Clinical features, treatment response and comparison to pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders.</i>
Fragoso et al.	2019	<i>Journal of Child Neurology</i>	Brasil	<i>Clinical Characteristics of Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders with Early Onset.</i>
Netravathi, M. et al.	2019	<i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i>	Índia	<i>Clinical, neuroimaging and therapeutic response in AQP4-positive NMO patients from India.</i>
Zhou et al.,	2019	<i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i>	China	<i>Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder.</i>
Baghbanian et al.,	2019	<i>Iran Journal Child Neurology</i>	Irã	<i>Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Series from Iran.</i>
Paolilo et al.,	2020	<i>Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation</i>	Brasil, Reino Unido, França, Espanha, Alemanha, Áustria, Países Baixos, Bélgica, Itália e Ucrânia	<i>Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study.</i>

Autor	Ano	Publicação	País	Título
Lechner et al.	2020	<i>Frontiers em Neurology</i>	Alemanha e Áustria	<i>Epidemiology of Pediatric NMOSD in Germany and Austria</i>
Camera et al.	2022	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i>	Reino Unido	<i>Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders</i>
Li et al.,	2021	<i>Journal of Neuroimmunology</i>	China	<i>The current situation of diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: Experience with 461 cases from a single centre in South China.</i>
Yoon et al.	2021	<i>Journal of Child Neurology</i>	Coréia do Sul	<i>Epidemiology of Demyelinating Diseases in Korean Pediatric Patients.</i>
Paolilo et al.,	2021	<i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i>	Brasil	<i>Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis optica spectrum disorders cohort.</i>
Zhang et al.,	2021	<i>Translational Pediatrics</i>	China	<i>Identification of the clinical and neuroimaging characteristics in children with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series</i>
Tarhan et al.	2022	<i>Journal of Child Neurology</i>	EUA	<i>A Comparison of Pediatric- and Adult-Onset Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Review of Clinical and Radiographic Characteristics.</i>

No quadro 6 está em destaque a distribuição das publicações de acordo com o continente da pesquisa e o número de pacientes incluídos.

Quadro 6: Número de artigos e total de pacientes por continente

Continente dos estudos	Total = 20 Artigos*	Total pacientes = 547
América do Sul	6	119
América do Norte	5	111
Europa	5	152
Ásia	7	165

* Alguns artigos reuniram dados de mais de um continente concomitantemente.

3.4.1 Características dos estudos

No quadro 7 estão resumidas as seguintes características dos artigos: desenho de estudo, período de abrangência dos dados analisados e objetivos.

Quadro 7: Características dos estudos

Autor Ano País	Desenho de estudo	Período de abrangência dos dados	Objetivos
Banwell <i>et al.</i> , 2008 Argentina e Canadá	Observacional analítico Prospectivo Multicêntrico	Período não especificado	Determinar a soro prevalência NMO-IgG em DDII do SNC na infância.
Mckeen <i>et al.</i> , 2008 EUA	Observacional analítico Retrospectivo Centro único	NI - 2007	Determinar se a autoimunidade AQP4 em crianças é uma entidade distinta.
Collongues <i>et al.</i> , 2010 França	Observacional analítico Retrospectivo Multicêntrico	2007 a 2008	Relatar características clínicas e evolução a longo prazo de pacientes pediátricos e comparar com uma coorte de adultos com NMO.
Fragoso <i>et al.</i> , 2014 Brasil	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico	2000 a 2014	Identificar pacientes com NMO de início precoce no Brasil.
Absoud <i>et al.</i> , 2015 Reino Unido	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico (Análise de dados do <i>UK National NMO service database</i>)	2009–2012	Descrever uma coorte nacional pediátrica com NMO e características prognósticas em relação ao <i>status</i> do anticorpo.
Chitnis <i>et al.</i> , 2016 EUA	Observacional analítico Prospectivo Multicêntrico	2011-2013	Comparar as características NMOped com outras doenças desmielinizantes pediátricas (EM e ADEM) e testar critérios diagnósticos de 2015.
Yamaguchi <i>et al.</i> , 2016 Japão	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico	2005-2007	Investigar as características clínicas e epidemiológicas das DDII do SNC em idade pediátrica no Japão.
Fragomeni, Bichueti e Oliveira, 2018 Brasil	Observacional analítico Retrospectivo Centro único	2005-2016	Descrever características clínicas e resposta ao tratamento em uma série de pacientes pediátricos brasileiros com EM e compará-los com pacientes com NMOSD.
Fragoso <i>et al.</i> , 2019 Brasil	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico	Não especificado	Contribuir com dados clínicos de população brasileira sobre o início precoce NMOSD.
Netravathi <i>et al.</i> , 2019 Índia	Observacional analítico Retrospectivo Centro único	2011-2018	Analisar clínica e neuroimagem em pacientes com NMO e avaliar a eficácia de diferentes tratamentos.
Zhou <i>et al.</i> , 2019 China	Observacional analítico Retrospectivo	2012-2017	Analisar o curso clínico, resposta terapêutica e comparar as diferenças entre crianças e adultos soropositivos

Autor Ano País	Desenho de estudo	Período de abrangência dos dados	Objetivos
	Multicêntrico		para AQP4-IgG.
Baghbanian <i>et al.</i> , 2019 Irã	Observacional descritivo Retrospectivo Centro único	2005-2016	Revisar e analisar dados detalhados de casos de NMOSDped, incluindo manifestações clínicas e respostas ao tratamento.
Paolilo <i>et al.</i> , 2020 Brasil +7 países	Observacional analítico Retrospectivo Multicêntrico	2017-2020	Coleta de dados demográficos, clínicos e radiológicos para avaliar as respostas a diferentes estratégias de tratamento em crianças com AQP4-Ab NMOSD.
Lechner 2020 Alemanha Áustria	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico	2017-2019	Avaliação de dados epidemiológicos sobre incidência e prevalência de NMOSDped na Alemanha e na Áustria.
Camera <i>et al.</i> , 2022 Reino Unido	Observacional analítico Retrospectivo Multicêntrico	1980-2020	Descrever as características clínicas iniciais que preveem o tempo até a primeira recaída e o tempo até o surgimento das deficiências visual, motora e cognitiva de longo prazo em NMOSD com AQP4-IgG de início pediátrico.
Li <i>et al.</i> 2021 China	Observacional descritivo Retrospectivo Centro único	2016 a 2019	Descrever os desafios atuais do tratamento precoce e tardio.
Yoon <i>et al.</i> , 2021 Coreia do Sul	Observacional descritivo Retrospectivo Multicêntrico (Análise de dados do Korean Health Insurance Review and Assessment Service)	2010 a 2017	Identificar a epidemiologia de doenças desmielinizantes em crianças coreanas usando <i>big data</i>
Paolilo <i>et al.</i> , 2021 Brasil	Observacional analítico Prospectivo Coorte longitudinal Centro único	2017 a 2020	Avaliação de qualidade de vida dos pacientes com NMOSD e seus pais.
Zhang <i>et al.</i> , 2021 China	Observacional descritivo Retrospectivo Centro único	2012 a 2021	Descrever características clínicas e radiológicas de crianças com NMOSD.
Tarhan <i>et al.</i> , 2022 EUA	Observacional analítico Retrospectivo Centro único	2015 a 2020	Comparar crianças e adultos com diagnóstico de NMOSD AQP4-IgG positivo.

Legenda - NI: não informado.

3.4.2 Características demográficas das coortes de NMO pediátrica

Na tabela 1 estão em destaque o critério de idade utilizado pelos autores, se os casos eram exclusivamente pediátricos, o tamanho da amostra, sexo e características étnicas dos pacientes. Os dados se referem exclusivamente aos pacientes pediátricos, mesmo em estudos que englobaram também adultos. Quando não foi possível discriminar entre pacientes adultos e pediátricos, os dados foram omitidos e substituídos pela sigla A+P (adulto em conjunto com pediátrico).

Tabela 1: Características demográficas das coortes de NMO pediátrica da revisão sistemática

Autor Ano País	Critério Idade (anos)	Exclusivo Pediátrico	N (NMOSD/ NMO)	Idade de início (anos)	Sexo F=n M=n (F:M)	Características Étnicas ¹ n (%)
Banwell <i>et al.</i> 2008 Argentina e Canadá	<18	Sim	Total:17 Argentina=14 Canadá=3	10.4 (4.4 – 15.2)	F=13 M=4 (3,2 :1)	Branços :12 (69%) Nativos argentinos: 4 (25%) Negro:1 (6%)
Mckeeon <i>et al.</i> , 2008 EUA	≤ 18	Sim	58	12 (4 -8)	F=51 M=7 (7,2:1)	Afro-americanos 20 (34%) Caucasianos: 16 (27%) Hispanicos: 6 (10%) Nativos americanos: 5 (9%) NI:11
Collongues <i>et al.</i> , 2010 França	<18	Não	12	14.5 (4.1 – 17.9)	F=9 M=3 (3:1)	Branços: 8 (66,7%) Asiáticos: 2 (16,7%) Negro:1 (8,3%) Índio americano: 1 (8,3%)
Fragoso <i>et al.</i> 2014 Brasil	<18	Sim	29	13 (5 - 17)	21= F 8= M (2,6:1)	Branços:12 (41,4%) Negros:2 (6,9%) Etnia mista (caucasiana e africana):15 (51,7%)
Absoud <i>et al.</i> , 2015 Reino Unido	<17	Sim	20	10.5 (2.9- 16.8)	F=18 M=2 (9:1)	NI

¹ Termos utilizados pelos autores.

Autor Ano País	Critério Idade (anos)	Exclusivo Pediátrico	N (NMOSD/ NMO)	Idade de início (anos)	Sexo F=n M=n (F:M)	Características Étnicas ¹ n (%)
Chitnis <i>et al.</i> , 2016 EUA	< 18	Sim	38	10,2 (1,3- 17,92)	F=26 M=12 (2,1:1)	Branços:14 (36,8%) Negros/afro-americanos:14 (36,8%) Multirracal: 2 (5%) Asiático: 4(10,5%) NI: 4(10,5%)
Yamaguchi <i>et al.</i> , 2016 Japão	≤ 15	Sim	10	9,5 (3-15)	F=8 M=2 (4:1)	100% Japanese
Fragomeni, Bichuetti e Oliveira, 2018 Brasil	< 18	Sim	11	14 (5.1 – 17)	F=8 M=3 (2.6:1)	Branços:4 (36.4%) Não brancos: 6 (46.5%) Ignorado: 2 (18.2%) ²
Fragoso <i>et al.</i> , 2019 Brasil	< 21 a = <i>early onset</i> ³ <18 a= pediátrico	Não	27	A+P	F=19 M= 5 (3,8:1) (3=NI)	Branços:14(51,8%) Afrodescendentes:13 (48,2%)
Netravathi <i>et al.</i> , 2019 Índia	<18	Não	20	14,6 (+,-2,4)	F=19 M=1 (95%F)	NI Provavelmente Indianos
Zhou <i>et al.</i> , 2019 China	<18	Não	23	14 (10– 17)	F=22 M=1 (87% F)	NI Provavelmente Chineses
Baghbanian <i>et al.</i> , 2019 Irã	<18	Não	10	13 (8-17)	F=8 M=2 (4:1)	NI
Paolilo <i>et al.</i> , 2020 Brasil +7 países	<18	Sim	Total 67 Brasil: 20 Reino Unido:18 França: 11 Espanha:6 Alemanha + Áustria: 5 Holanda/ Bélgica:4 Itália:2 Ucrânia:1	10,2 (2 -16)	F= 54 M=13 (4,1 :1)	29 (43,3%) brancos 14 (20,9%) negros 13 brasileiros miscigenados(19,4%) e 11 (16,4%) de outras etnias (asiáticos, indianos, nepaleses, afro-caribenhos, omanis).

² soma maior que o n da amostra, porém predomínio de não brancos consta no corpo do artigo.

³*Early onset* foi definido pelos autores deste estudo como até 21 anos de idade.

Autor Ano País	Critério Idade (anos)	Exclusivo Pediátrico	N (NMOSD/ NMO)	Idade de início (anos)	Sexo F=n M=n (F:M)	Características Étnicas¹ n (%)
Lechner 2020 Alemanha Áustria	<18	Sim	24	11 (3-17)	F=16 M=6 2,7F:1M NI=2	Caucasianos=13 (54,1%) Egípcios=3(12,5%) Negros=1(7,7%) Asiático=1(7,7%) NI=6
Camera <i>et al.</i> , 2022 Reino Unido	<18	Sim	49	12 (±4,1)	F=42 M=7 7F:1M	Branços=19 (38,8%) Negros=17 (34,7%) Asiáticos=10 (20,4%) Miscigenados= 3 (6,1%)
Li <i>et al.</i> , 2021 China	< 14	Não	23	12 (7-13)	A + P	NI Provavelmente Chineses
Yoon <i>et al.</i> , 2021 Coréia do Sul	< 18	Sim	68	11,6 (NI-NI)	F=42 M=26 (1,6 :1)	NI Provavelmente Coreanos
Paolilo <i>et al.</i> , 2021 Brasil	≤18	Sim	18	11.5 (+/- 3.6)	16=F 2=M (8:1)	Não brancos (15 mestiços + 1 negro): 16 (88.8%) Caucasianos:2 (11,2%)
Zhang <i>et al.</i> , 2021 China	<14	Sim	11	7 (4,9- 13)	F=7 M=4 (1,7:1)	NI Provavelmente Chineses
Tarhan <i>et al.</i> , 2022 EUA	< 18	Não	12	12 (+/- 3,58)	F= 9 M=3 (3:1)	Afroamericanos: 8 (67 %) Caucasianos: 4 (33%)

Legenda - N ou n: número, F: feminino, M: masculino, NI: não informado.

¹ Termos utilizados pelos autores.

No quadro 8 estão resumidos os critérios de faixa etária utilizados pelos diversos autores para classificar os pacientes como pediátricos.

Quadro 8: Critérios de faixa etária encontrados na revisão

Critério de faixa etária	Artigos total = 20
≤ 18 anos	2
< 18 anos	14
<17	1
≤15	1
< 14	2

Nos quadros 9 e 10 encontram-se resumidas as características demográficas dos pacientes da revisão sistemática quanto ao sexo e etnia.

Quadro 9: Distribuição de pacientes quanto ao sexo na revisão

Variável sexo	Total de pacientes= 547	%
Feminino	408	74,58%
Masculino	111	20,29%
NI	28	5,11%

Quadro 10: Características étnicas dos pacientes na revisão de literatura

Características Étnicas (termos utilizados pelos autores)	Total Pacientes 547
Branco/ caucasianos	147
Negros/ afrodescendentes	92
Asiáticos	152
Coreanos	68
Chineses	57
Japoneses	10
Asiáticos NI	17
Indianos*	20
Outras etnias (Hispanicos, nativos americanos, nativos argentinos, etnia mista, multirraciais, brasileiros miscigenados)	94
Não brancos	6
Etnia não informada	36

Legenda - NI: não informado.

* Apesar de geograficamente os indianos serem asiáticos, optou-se por colocar este grupo em separado por conta das características fenotípicas.

3.4.3 Características clínicas e *follow-up*

Na tabela 2 estão em destaque: qual foi o evento índice ou manifestação neurológica inicial (surto), informações clínicas do acompanhamento dos pacientes, tempo de *follow-up*, dados de EDSS, sorologia AQP4 e óbitos. Sempre que o autor

informou quando foi registrado o EDSS, esta informação foi incluída (KURTZKE,1983).

Tabela 2: Características clínicas e follow-up da revisão sistemática

Autor Ano País	Surto Inicial Evento índice	Informações clínicas iniciais	Informações clínicas finais	Follow- up (anos)	EDSS	Sorologia AQP4	Óbito
Banwell <i>et al.</i> 2008 Argentina e Canadá	NI	NI	Último follow-up Mobilidade: Normal: 15(88%) Comprometida: 1 (6%) Cadeira de rodas: 1 (6%) Visão: Normal: 5(29%) Comprometida: 8(47%) Deficiência visual grave: 4(24%) Cego: 0	3,0 (0,1- 10,5)	2,5 (0-8)	8+ (47%)	NI
Mckeen <i>et al.</i> , 2008 EUA	Náusea e vômitos:2 Cérebro:9 Visual:3 Medular:3	Do total: 46% com sintomas cérebro ou tronco. Seis pacientes com pródromos de febre, três semelhantes à gripe, dois com náusea e vômitos.	Após os ataques agudos, a deficiência visual persistiu em 26 pacientes (54%) e 21 pacientes (44%) tiveram fraqueza. Só 6% com exame neurológico normal.	1 (0,1-10 anos)	4 (0-9)	58 + (100%) Foi critério de inclusão.	NI
Collongues <i>et al.</i> , 2010 França	MT=5 (42%) NO=6(50%) MT + NO=1(8.3%)	Nenhum paciente atingiu EDSS ≥ 4 logo após a primeira MT. Após a primeira NO, o tempo médio para visão residual foi de 1,3 anos.	Vide coluna EDSS	19,3 (3,7- 32,7)	Tempo após a 1ª. MT para atingir: EDSS 4: 15 a EDSS 6: 23,7 a EDSS 7: 27 a (mediana)	8+ (66,7%) 4- (33,3%)	NI
Fragoso <i>et al.</i> 2014 Brasil	MT=12 (41,3%) NO= 8 (27,7%) MT +NO=9 (31%)	O evento inicial não influenciou evolução 40% com EDSS 7 em 6 anos.	Não existe correlação entre o EDSS e o tempo de doença.	6,1 (+/-4,5)	4,7 (1-10)	Realizado em 27 22+(81,7%)	1
Absoud <i>et al.</i> , 2015	ADEM=2 (10%) Visual: 12 (60%)	Vide coluna surto inicial	Ao final três crianças eram dependentes de	6.1 (1.5-	NI	12 + (60%)	NI

Autor Ano País	Surto Inicial Evento índice	Informações clínicas iniciais	Informações clínicas finais	Follow- up (anos)	EDSS	Sorologia AQP4	Óbito
Reino Unido	Medular:3 (15%) Medular + visual: 3(15%)		cadeira de rodas e metade apresentava deficiência visual. No último Fup 11(55%) tiveram um episódio envolvendo o cérebro e 19 (95%) tiveram LETM.	17,8)		8- (40%)	
Chitnis <i>et al.</i> , 2016 EUA	NO=17 MT=12 NO + MT=5 Encéfalo=6 Tronco/ cerebelo=17 Vômitos= 14(38%)	Crianças com NMO tiveram mais episódios visuais do que as com EM		NI	NI	Realizado em 35 21+ (60%)	NI
Yamaguchi <i>et al.</i> , 2016 Japão	Visual=5 (50%) Encefalopatia=2 (20%) Paralisia=3(30%) Distúrbio de marcha=4(40%) Tronco=2(20%) Alteração esfincteriana=2(20%)	Vide coluna surto inicial	No último follow up: 70% com mobilidade normal; 10% caminhavam curtas distâncias, uso de cadeira de rodas intermitente; 60% com visão normal; 30% com perda leve e 10 % com perda severa.	5,3 (+/- 0.73)	0,5 (0-6)	5+ (50%)	0
Fragomeni, Bichuetti e Oliveira, 2018 Brasil	NO=3 (27,3%) MT=8 (72,3%)	NI	Tempo para atingirem EDSS 6=8,5 anos (mais cedo que EM).	6,7 (+/-5a)	1ª consulta: 3 (1-8.5) último Fup: 4 (1-8.5)	8 + (72.7%) 3 -	0
Fragoso <i>et al.</i> 2019 Brasil	NI	Ao longo da doença: NO=22 MT=21 Tronco=11	A+P	Até 11a=5 Até 17a= 7,4	No diagnóstico: Até 11a=4,0 Até 17a=3,0 Último Fup: Até 11a=6 Até 17a=3,8	Total: 23 15+ (65,2%) 8-	3

Autor Ano País	Surto Inicial Evento índice	Informações clínicas iniciais	Informações clínicas finais	Follow- up (anos)	EDSS	Sorologia AQP4	Óbito
Netravathi <i>et al.</i> , 2019 Índia	=6(30%) MT=6 (30%) Tronco/ cerebelar= 7 (35%) Encefalopatia= 1(5%)	Cerebral ou tronco/cerebelar foi mais comum em pediátricos. NO+ MT e envolvimento da área postrema não foram observados.	Vide coluna EDSS	A+P	Último Fup Leve=13 (65%) Mod=4 (15%) Sev=1 (5%) óbito=1 (5%)	20+ 100% critério de inclusão	1
Zhou <i>et al.</i> , 2019 China	NO= 9(39%) MT= 5(22%) NO+MT=0 Tronco/ Cérebro= 6(26%) Misto= 3(13%)	Sintomatologia semelhante a ADEM: 3(13%) Visual: 9(39%) Motora: 5(23%) disfunção do esfíncter :1(5%)	Vide coluna EDSS	4,5 (1,3-14,6)	Último Fup 2 (0-7)	23 + 100% Foi critério de inclusão	0
Baghbanian <i>et al.</i> , 2019 Irã	NO=4(40%) TM=3(30%) NO + TM=1(10%) área postrema =2 (20%) LETM=3(30%)	Incapacidade visual grave ou cegueira funcional; prejuízo da locomoção na maioria.	MT aguda/LETM causou tetraparesia em 2 (20%), paraparesia em 7 (70%), disestesia em 100%	2 (2-4)	Último Fup 2,5 (0-5)	7+ (70%)	NI
Paolilo <i>et al.</i> , 2020 Brasil +7 países	NO=20(30%) MT=15(22,4%) NO +MT= 6(9%) Tronco cerebral = 3(4,5%) Área post =11(16%) ADEM= 6 (9%) Síndrome diencefálica:=1 (1,5%) Síndromes mistas= 5 (7,5%)	Vide coluna surto inicial	Sequela cognitiva em 25,4% (17/66) Prejuízo visual em 32 (47,8%) dos quais 20 ficaram cegos Déficits motores foram em 14 (21,2%, dos quais 5 usavam cadeira de rodas e 2 andador), Curso mais grave na etnia não branca com pior pontuação de EDSS último Fup	4 (2-10)	Último Fup: 2,0 (IQR: 1-3,5) pontuação EDSS ≥3 em 43,2%.	67 + (100%) critério de inclusão	0

Autor Ano País	Surto Inicial Evento índice	Informações clínicas iniciais	Informações clínicas finais	Follow- up (anos)	EDSS	Sorologia AQP4	Óbito
Lechner, 2020 Alemanha Áustria	LETM: 5/18 (27.8%) NOB + LETM: 4/18 (22.2%) Tronco: 3/18 (16.7%) LETM + tronco: 2/18 (11.1%) NOU: 1/18 (5.6%) NOU + LETM: 1/18 (5.6%) Área postrema: 1/18 (5.6%) NOB + LETM + tronco 1/18 (5.6%)	Vide coluna surto inicial	NI	NI	NI	16+ (66,7%) 3- (12,5%)	0
Camera <i>et al.</i> , 2022 Reino Unido	Área postrema e/ou tronco =24 (48,9%.) NO=23 (47%) Cerebral= 14 (28,6%) MT=12 (24,5%)	Vide coluna surto inicial	Deficiência visual permanente em 34,3%; 20,7% atingiram EDSS 4 5,8% desenvolveram comprometimento cognitivo. Raça branca: preditiva de deficiência visual	6,6 (0,2- 33,4)	NI	49+ (100%) critério de inclusão	NI
Li <i>et al.</i> , 2021 China	NO=4 (17,4%) MT=0 NO+MT=14 (60,9%) Misto=5 (21,7%)	A+P	Último Fup: Amaurose= 8 Comprometimento motor= 5 Cadeira de rodas=1	A+P	Inicial 3 (0,0-7,5) (mediana)	A + P	0
Yoon <i>et al.</i> , 2021 Coréia do Sul	NI	Tendência a aumento de casos no verão	NI	NI	NI	NI	NI
Paolino <i>et al.</i> , 2021 Brasil	NI	NI	No último Fup: Acuidade visual 20/200=11 (61,1%); Cadeira de rodas=3(16,7%); Distfunção da bexiga=4 (22,2%); Doença afetou a QV de 10 pacientes	8,3 (DP= +/-5,3)	Último Fup (mediana) 3,0 (1-8)	18+ (100%) Foi critério de inclusão	0

Autor Ano País	Surto Inicial Evento índice	Informações clínicas iniciais	Informações clínicas finais	Follow- up (anos)	EDSS	Sorologia AQP4	Óbito
Destaque: O impacto da dor (55,6%) e o impacto nos estudos (50%)							
Zhang <i>et al.</i> , 2021 China	NO=9 (81,8%) MT=2 (18,2%) Encefalopatia =7(63,6%)	Vide coluna surto inicial	NI	NI	EDSS inicial 2 (1-4,5)	2+ (18,2%) 6- (54,6%) 3 NA (27,2%)	NI
Tarhan <i>et al.</i> , 2022 EUA	NO=4(33,3%) MT=5(41,6%) Tronco= 4(33,3%) Cerebral= 3(25%)	Maior N de casos de tronco/ cérebro em crianças.	Sequelas neurológicas mais severas em adultos (>EDSS final)	6,9 (+/-8,9)	EDSS inicial- 6 (1-9,5) EDSS últimoFup: 0 (0-9)	12 + (100%) Foi critério de inclusão	NI

Legenda - N ou n: número, NO: neurite óptica, MT: mielite transversa. NI: não informado, EDSS: Expanded Disability Status Scale, Fup: Follow-up.

3.4.4 Conclusões e limitações dos estudos

No quadro 11 estão as conclusões e principais limitações dos trabalhos conforme observações dos próprios autores.

Quadro 11: Conclusões e limitações dos estudos

Primeiro autor Ano País	Conclusão	Limitação (Descrita pelo próprio autor)
Banwell <i>et al.</i> , 2008 Argentina e Canadá	A frequência semelhante de (NMO)-IgG em casos infantis e adultos de NMO, apoia o conceito de que essas doenças têm uma patogênese semelhante na infância e na idade adulta. LETM não parece ser tão preditivo de um distúrbio do espectro NMOped quanto em adultos.	Estudos longitudinais de coortes LETM pediátricas maiores são necessários para verificar se a ausência de NMO-IgG é um preditor negativo de recaída para este grupo.
Mckeon <i>et al.</i> , 2008 EUA	A autoimunidade por AQP4 é uma doença inflamatória distinta, recorrente e disseminada do SNC em crianças.	
Collongues <i>et al.</i> , 2010 França	Pacientes com NMOped podem apresentar um processo inflamatório difuso na primeira RM do cérebro e ter um tempo maior para atingir incapacidade do que adultos com NMO.	Por ser retrospectivo: viés de seleção. Não é possível excluir a possibilidade de que os pacientes com NMOped grave tenham morrido ou perdido o acompanhamento no momento do estudo. Amostra pequena de NMOped. Atraso em alguns casos entre o primeiro evento e a primeira RM cerebral.
Fragoso <i>et al.</i> , 2014 Brasil	NMOped é uma condição mal compreendida que muitas vezes é incapacitante e difícil de controlar	
Absoud <i>et al.</i> , 2015 Reino Unido	A positividade de AQP4-Ab está associada a recorrência precoce e deficiência visual. Para minimizar o risco de falha visual precoce, recomenda-se um limite baixo para teste de AQP4-Ab em qualquer apresentação inicial de doença desmielinizante pediátrica.	
Chitnis <i>et al.</i> , 2016 EUA	Os critérios (2015) para distúrbios do espectro da NMO se aplicam bem ao ambiente pediátrico.	Devido ao atraso significativo no tratamento da NMO em comparação com a EM pediátrica e piores resultados a curto prazo, é imperativo aplicá-los para melhorar o acesso ao tratamento.
Yamaguchi <i>et al.</i> , 2016 Japão	A NMO no Japão é rara, com uma prevalência estimada de 0,06 por 100.000 crianças	Os dados por respostas de questionário. Não foram investigados pacientes pediátricos com NO que visitaram apenas oftalmologistas. Nem as características epidemiológicas nem demográficas (...) do transtorno do espectro NMO puderam ser analisadas.

Primeiro autor Ano País	Conclusão	Limitação (Descrita pelo próprio autor)
Fragomeni, Bichuetti e Oliveira, 2018 Brasil	NMOSD é mais grave do que a EM em pacientes pediátricos. O tratamento com DMD e azatioprina foi bem tolerado e eficaz na redução da taxa de recaída e incapacidade.	Poucos pacientes com início muito precoce. Estudo retrospectivo baseado na revisão dos prontuários: pode haver viés no registro das informações.
Fragoso <i>et al.</i> , 2019 Brasil	O estudo complementa os relatos de outros autores que examinam a gravidade da NMOSD de início precoce.	Anti-AQP-4 e anti-MOG não foram realizados em todos os pacientes. O EDSS do início do estudo não tem registro de uma data inicial padrão para todos os pacientes. O tempo de acompanhamento diferiu entre os grupos.
Netravathi <i>et al.</i> , 2019 Índia	As manifestações clínicas em pacientes com NMO AQP4+ podem variar dependendo da idade de início da doença.	
Zhou <i>et al.</i> , 2019 China	Semelhante aos adultos, as crianças têm um alto risco de ataques recorrentes, resultando em aumento da incapacidade. Recomenda-se terapia imediata com micofenolato de mofetil ou rituximabe, particularmente em pediatria.	<i>Follow-up</i> curto restringiu a capacidade de avaliar a eficácia e a segurança em longo prazo dos imunossuppressores. A maior soropositividade de AQP4-IgG e alto índice de recaídas em comparação com outros estudos pode ser por de viés de seleção.
Baghbanian <i>et al.</i> , 2019 Irã	O fenótipo clínico foi compatível com outros relatos de casos de NMOSDped. A incapacidade ocorreu gradualmente como resultado de recorrências. O RTX parece a melhor opção de tratamento.	Amostra pequena para avaliar a incapacidade de longo prazo.
Paolilo <i>et al.</i> , 2020 Brasil +7 países	AQP4-Ab NMOSDped é uma doença agressiva, com incapacidades permanentes observadas em mais da metade da coorte. Todos os DMD foram associados a redução da recorrência. Consenso internacional sobre protocolos de tratamento para crianças são necessários para reduzir a heterogeneidade de tratamento usados em todo o mundo.	Nem todos os pacientes foram acompanhados sistematicamente, com possível viés no tratamento inicial e/ou escalonamento.
Lechner, 2020 Alemanha Áustria	NMOSDped com ou sem anticorpos associados é rara. Uma proporção grande de pacientes não foi testada nem para AQP4 IgG nem para antiMOG. Deve-se estabelecer e divulgar protocolos apropriados.	
Camera <i>et al.</i> , 2022 Reino Unido	A NMOSDped AQP4-IgG+ é uma doença incapacitante. Afeta mais negros. Crianças têm um início mais grave e um tempo mais curto para a primeira recaída do que os adultos. Crianças soropositivas para AQP4-IgG parecem mais suscetíveis a NO e menos a danos na MT do que estudos populacionais mais antigos, raça branca e apresentação NO predizem	Um estudo prospectivo analisando uma amostra maior pode auxiliar análise multivariada com correção de comparações múltiplas. Estudos preditivos futuros devem incluir fatores genéticos e ambientais, biomarcadores séricos, imunológicos e do LCR, incluindo neurofilamentos de cadeia leve (NFL) e proteína ácida fibrilar glial (GFAP).

Primeiro autor Ano País	Conclusão	Limitação (Descrita pelo próprio autor)
	deficiência visual futura. MT no início não é preditiva de incapacidade motora.	
Li <i>et al.</i> , 2021 China	Atrasos no diagnóstico e tratamento de NMOSD ainda existem. A decisão de tratar com imunossupressão foi feita com menor frequência em crianças do que em adultos.	
Yoon <i>et al.</i> , 2021 Coreia do Sul	Identificadas as incidências das DDII em crianças na Coreia do Sul. Incidência de NMOPed: 0.09/100.000. Os dados epidemiológicos foram semelhantes aos dados relatados anteriormente.	Amostra pequena em relação a raridade da doença. Diagnósticos disponíveis no <i>big data</i> , sem possibilidade de serem checados.
Paolilo <i>et al.</i> , 2021 Brasil	Qualidade de vida prejudicada, alta incapacidade e alto impacto da doença na vida diária de adolescentes e adultos jovens com NMOSD de início pediátrico.	Ausência de avaliação neuropsicológica e psiquiátrica estruturada. Pacientes de um único centro terciário com AQP4-IgG + pode ter incluído pacientes com níveis de incapacidade mais elevados.
Zhang <i>et al.</i> , 2021 China	O Espaço perivascular (EPV) ampliado é um novo candidato promissor em diagnóstico e avaliação desta doença.	Mais pesquisas são necessárias para esclarecer melhor a relação entre EPV aumentado e NMOSD em crianças.
Tarhan <i>et al.</i> , 2022 EUA	A doença de início pediátrico pode representar uma forma menos virulenta do NMOSD	Retrospectivo/Amostra pequena Centro único/Variação do tempo de <i>follow-up</i> grande (04 a 30 anos em toda a amostra).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever uma série de NMO pediátrica no estado do Rio de Janeiro.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Descrever os seguintes aspectos epidemiológicos da neuromielite óptica pediátrica:

- 1.1 - Demográficos: etnia, sexo, naturalidade.
- 1.2 - Clínicos: manifestações neurológicas iniciais.
- 1.3 - Gravidade, morbidade e mortalidade.

2 - Investigar fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados a morbidade e mortalidade.

3 - Comparar dados demográficos, clínicos e disfunção neurológica ao longo da doença na NMO pediátrica com NMO iniciada na idade adulta

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Os casos clínicos de neuromielite óptica (NMO) analisados neste estudo foram obtidos a partir das fichas médicas de pacientes diagnosticados com DDII do SNC, acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital Federal de Lagoa (HFL) entre os anos de 1997 e 2021, com a fundação e coordenação da Professora Dra. Regina Alvarenga. O HFL é um hospital de médio porte, localizado na zona sul da cidade do Rio de Janeiro (RJ), região administrativa AP 2.1, que oferece atendimento de ambulatório com diversas especialidades e internação com 200 leitos, sendo 24 para pacientes pediátricos, clínicos e cirúrgicos (14 leitos de enfermaria e sete leitos de terapia intensiva).

Durante a década de 1990, a demanda de pacientes com doenças desmielinizantes no HFL foi espontânea, com atendimentos de emergência para pacientes com surtos graves e atendimentos ambulatoriais para pacientes com manifestações leves e moderadas. A partir de 1997, foi inaugurado um ambulatório especializado no atendimento de pacientes com esclerose múltipla (EM). Com o tempo, o ambulatório incorporou o atendimento de diversas doenças desmielinizantes, tornando-se um centro de referência no RJ. A equipe deste ambulatório é formada por neurologistas do HFL, professores e alunos da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e de outras instituições de ensino em saúde (alunos de iniciação científica, especialização, mestrado e doutorado), com treinamento específico para diagnóstico e tratamento de doenças desmielinizantes. O número atual de 1910 pacientes registrados no banco de dados reflete, além da demanda espontânea inicial, o grande número de encaminhamentos por indicações de colegas de diferentes especialidades e de outros serviços públicos, conveniados e privados.

Durante um período de 25 anos, os pacientes do HFL com doenças desmielinizantes foram reavaliados clinicamente e reinvestigados, incluindo repetição de exames de imagem e novos exames laboratoriais. Os casos de NMO foram revisados e reclassificados conforme os novos critérios diagnósticos propostos por Wingerchuk e colaboradores (1999, 2006, 2015). A rotina de atendimento aos pacientes com suspeita de NMO foi realizada segundo os consensos internacionais.

A avaliação diagnóstica seguiu o seguinte protocolo: após anamnese e exame neurológico, os pacientes foram submetidos à avaliação neuro-oftalmológica, RM de cérebro e medula espinhal, análise do LCR com pesquisa de bandas oligoclonais e potencial evocado visual. Para a exclusão de outras enfermidades, foram realizados exames laboratoriais, como hemograma completo, dosagem de vitamina B12 e vitamina D, hepatograma, sorologia para HIV, HTLV-1, sífilis, herpes zoster e herpes simples, radiografia de tórax e testes específicos para comorbidades quando indicados pela avaliação clínica. Os testes de laboratório para NMO-IgG/AQP4-IgG foram limitados ao que estava disponível à época de cada atendimento.

O teste NMO-IgG por imunofluorescência passou a ser oferecido para pacientes particulares em laboratórios brasileiros a partir de 2007. Em 2009, um estudo colaborativo com Oscar Fernandez (Hospital Regional de Málaga, Espanha) permitiu a testagem de 60 casos suspeitos no Hospital Clinic (Barcelona, Espanha). Desde 2016 tornou-se disponível no laboratório de neuroimunologia da UNIRIO testes de AQP4-IgG e MOG-IgG pelo método CBA, que são realizados em casos suspeitos. Dois neurorradiologistas revisaram as imagens do cérebro e da medula espinhal. Um protocolo de imagem para NMO e EM está em uso clínico como parte das investigações dos pacientes que frequentam o HFL desde 2015.

Critérios de inclusão: foram selecionados pacientes que apresentaram início da doença até os 18 anos de idade, com diagnóstico de NMO pelos critérios de 2006 (WINGERCHUK *et al.*, 2006). Os critérios diagnósticos exigem no mínimo dois eventos índices: NO (uni ou bilateral) e MT (completa ou parcial), de instalação aguda ou subaguda, que podem ter ocorrido simultaneamente (no mesmo dia) ou separados entre si por dias, semanas, meses ou anos, com curso monofásico ou recorrente. Mesmo nos casos em que predominou o envolvimento do nervo óptico, a presença de sinais clínicos de envolvimento do tronco cerebral ou cérebro não excluiu o diagnóstico. Além dos eventos índices, também foi necessário a apresentação de pelo menos dois dos três critérios laboratoriais: lesão contínua da medula espinhal observada na RM que se estenda por mais do que três segmentos vertebrais, RM de crânio não preenchendo os critérios diagnósticos para EM e sorologia positiva para NMO-IgG. Posteriormente, foram aplicados os critérios de 2015, e todos os pacientes preencheram os critérios de DMNO (APÊNDICE B). Foram selecionados pacientes com a forma recorrente da doença, ou seja, aqueles

que apresentaram novos episódios após os eventos índices (WINGERCHUK *et al.*, 1999).

Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes acompanhados pela equipe por menos de seis meses, os casos ainda em investigação ou pacientes com fichas médicas incompletas e que não puderam ser contatados.

5.2 COLETA DE DADOS

O levantamento inicial foi realizado através de consulta ao banco de dados do ambulatório de DDII do HFL que continha informações referentes à anamnese e ao registro do exame neurológico no primeiro atendimento, além de dados demográficos, clínicos e laboratoriais que permitiram o diagnóstico de NMO. Os prontuários médicos foram revisados para atualização dos dados clínicos e laboratoriais referentes ao atendimento prospectivo após o registro inicial. Alguns pacientes com informações incompletas no prontuário foram contatados por via telefônica e outros compareceram à consulta de revisão. Quando necessário, exames de RM de crânio e medula espinhal foram revisados para confirmar o diagnóstico, e as características de imagem foram analisadas.

5.3 DESENHO DE ESTUDO

O desenho desta pesquisa é um estudo observacional analítico longitudinal com dados retrospectivos.

5.4 DADOS COLETADOS

O curso clínico da NMOped foi descrito com base em dados demográficos e de evolução clínica. Foram coletados dados como data de nascimento, sexo, etnia e naturalidade para caracterizar o perfil demográfico dos pacientes. A classificação em branco ou afro-brasileiro, que incluiu pardos e negros, foi baseada em características fenotípicas observadas pelos neurologistas.

Para estudar a evolução da doença, foram registrados dados como idade de início da doença, tipo do evento neurológico inicial (surto inicial), primeiro e segundo eventos índices (classificados como medular ou visual), tempo entre os eventos índices, tipo de evento índice visual, tipo de evento índice medular, escala de gravidade *at nadir* e *at recovery*⁴ (visual, motora, sensitiva e esfinteriana), se a recuperação do evento foi total, parcial ou se não houve recuperação, se a NMO foi associada com síndrome de tronco cerebral ou síndrome encefálica, o *status* sorológico (AQP4-IgG), se o paciente atingiu pontuação sete de EDSS em algum momento da doença, se no último *follow-up* apresentou NOB, houve evolução para o modelo DEVIC da doença (paraplegia ou tetraplegia associada a NOB grave), o EDSS registrado na última avaliação (classificação como leve, moderado e grave), se atingiu comprometimento motor grave ou NO grave (pelo EDSS), ano de início da doença, ano do último *follow-up* e tempo total de doença, se ocorreu ou não a morte do paciente (com ano do óbito).

A definição de evento foi baseada na definição de Wingerchuk e colaboradores (1999), que considera como evento neurológico agudo qualquer manifestação neurológica com duração mínima de 24 horas indicativa de comprometimento do SNC. No entanto, na NMO, as lesões inflamatórias são localizadas em topografias distantes no SNC (nervo óptico e medula espinhal, tronco cerebral, cérebro), e cada novo evento agudo foi computado de forma independente. A classificação dos eventos neurológicos foi sindrômica, incluindo óptico, medular completo (motor, sensitivo e esfinteriano), medular parcial, óptico-medular, de tronco cerebral ou cerebral. Na classificação do evento índice medular, foram seguidos os critérios propostos por Scott e colaboradores (2011) para mielites transversas idiopáticas: parcial, com síndrome sensitiva com nível e/ou motora leve ou se grave, com marcada assimetria; completa, com alterações motoras, sensitivas e esfinterianas (ANEXO D).

A gravidade das manifestações neurológicas foi analisada pela escala de disfunção do nervo óptico e da medula (WINGERCHUK *et al.*, 1999) (ANEXO C).

Após o diagnóstico de NMO, os pacientes foram acompanhados longitudinalmente e os eventos ocorridos durante o curso da doença foram

⁴ Os termos "*at nadir*" e "*at recovery*" referem-se à gravidade da disfunção neurológica em um determinado momento do curso da NMO. "*At nadir*" significa no ponto mais baixo da disfunção neurológica, durante o surto agudo. Já "*at recovery*" significa no momento da recuperação máxima da disfunção neurológica após o surto.

classificados de forma sindrômica, incluindo manifestações ópticas, medulares completas (motoras, sensitivas e esfinterianas), medulares parciais, óptico-medulares (quando ocorrem dentro de um período de 24 horas), de tronco cerebral ou cerebrais.

Para avaliar a gravidade da doença a longo prazo, foi aplicado o Índice de Incapacidade Expandido (EDSS) (ANEXO B), que se baseia na análise dos sistemas funcionais e da marcha (KURTZKE, 1983). Como medida da morbidade, EDSS de 7 (disfunção motora grave com confinamento à cadeira de rodas) e EDSS de 10 (morte devido à doença).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e analisados no programa estatístico IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows®, versão 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.), e no R, versão 4.0.3, de 10 de outubro de 2020 (R CORE TEAM, 2020).

Estatísticas usadas:

- Comparação entre médias: Teste U de Mann-Whitney para duas amostras
- Comparação entre categorias: Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando indicado.
- A associação entre as variáveis explicativas e a forma pediátrica foi avaliada por meio de *odds ratio* (OR), com seus respectivos intervalos de confiança a 95%(IC95%).
- Curvas de Kaplan-Meier: considerando o tempo em anos entre o primeiro surto e o óbito.
- Comparação entre curvas de sobrevida: Log Rank (mantel-Cox).
- Valores de $p < 0,05$ foram considerados estaticamente significantes.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

A linha de pesquisa relacionada à neuroepidemiologia de doenças desmielinizantes está registrada no grupo de neurociências da UNIRIO. Os projetos deste estudo do perfil clínico e evolutivo dessas enfermidades, incluindo a neuromielite óptica, seguem as normas da Declaração de Helsinque, detalhado na metodologia do Projeto Atlântico Sul (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 1995) e possuem parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/UNIRIO, sob o número 51203720.4.0000.5258 (ANEXO E).

Foi solicitada autorização para a consulta dos prontuários médicos. Tal autorização foi obtida por meio de carta de anuência emitida pela direção do HFL e a pesquisa foi registrada junto ao Centro de Estudos (ANEXO F).

6 RESULTADOS

6.1 COORTE PEDIÁTRICA

Apresentação dos dados dos 28 pacientes pediátricos.

6.1.1 Características demográficas

O quadro 12 apresenta os dados demográficos pela idade de início da doença (em anos), sexo e etnia. A idade foi o critério usado para numerar os pacientes.

Quadro 12: Dados individuais coorte pediátrica (ano de nascimento, idade de início da doença (anos) sexo e etnia

Pac	Ano nasc	Idade início	Sexo	Etnia
1	2000	3	M	Br
2	2007	4	F	Afrob
3	1999	5	F	Br
4	1997	8	F	Afrob
5	2001	9	M	Afrob
6	1970	10	F	Br
7	1986	10	F	Afrob
8	1971	11	F	Afrob
9	1997	11	F	Br
10	1995	12	F	Afrob
11	1989	13	F	Afrob
12	1994	13	F	Afrob
13	1996	13	F	Afrob
14	1990	14	F	Afrob
15	1953	14	F	Br
16	1983	15	F	Afrob
17	1980	15	F	Afrob
18	1967	15	F	Br
19	1971	16	M	Br
20	2000	16	F	Afrob
21	1995	16	F	Afrob
22	1968	16	F	Afrob
23	1952	17	F	Afrob
24	1988	17	F	Afrob
25	1961	17	F	Br
26	1964	17	M	Afrob
27	1964	17	F	Br
28	1963	17	F	Br

Legenda - Pac: paciente, M: masculino, F: feminino, Br: branco, Afrob: afro-brasileiro.

A tabela 3 descreve os respectivos percentuais de cada variável em relação ao número total de pacientes.

Tabela 3: Características demográficas dos pacientes pediátricos

Variáveis	Pacientes (n=28)
Sexo feminino, n (%)	24(85,7%)
Sexo masculino, n (%)	4(14,3%)
Proporção feminino: masculino	6:1
Etnia, n (%)	
Afro-brasileiros	18(64,3%)
Branco	10(35,7%)
Proporção afro-brasileiros: branco	1,8:1

Legenda - n: número.

6.1.2 Características clínicas e laboratoriais

O quadro 13 e a tabela 4 apresentam as características das primeiras manifestações neurológicas, do primeiro e segundo evento índice, bem como o intervalo de tempo entre ambos. Estão ainda discriminados o *Status* sorológico AQP4-IgG e a presença de LETM na RM de coluna

Quadro 13: Características clínicas iniciais e dados laboratoriais

Pac	Surto inicial	EI1	EI2	Tempo EI1/E2 (meses)	Status sorológico AQP4-IgG	RM de coluna com LETM
1	MTP	MT	Óptico	48,00		Sim
2	MTC	MT	Óptico	12,00		Sim
3	Cerebral	MT	Óptico	76,00		Sim
4	NOB	Óptico	MT	36,00		Sim
5	Cerebral	MT	Óptico	24,00		Sim
6	NOU	Óptico	MT	288,00		Sim
7	MTC	MT	Óptico	26,00		Sim
8	MTC	MT	Óptico	144,00		Sim
9	Tronco	MT	Óptico	0,50		Sim
10	Tronco	MT	Óptico	0,60		Sim
11	NOB	Óptico	MT	2,00		Sim
12	NOB	Óptico	MT	23,00		Sim
13	NOB	Óptico	MT	10,00		Sim
14	MTC	MT	Óptico	3,00		Sim
15	Tronco	MT	Óptico	192,00		Sim
16	NOB	Óptico	MT	8,00		Sim
17	MTC	Óptico	MT	60,00		Sim
18	MTP	MT	Óptico	84,00		Sim
19	MTP	MT	Óptico	1,00		Sim
20	NOB	Óptico	MT	4,00		Sim

Pac	Surto inicial	EI1	EI2	Tempo EI1/E2 (meses)	Status sorológico AQP4-IgG	RM de coluna com LETM
21	NOU	Óptico	MT	40,00		Sim
22	MTC	MT	Óptico	60,00		Sim
23	NOB	Óptico	MT	240,00		Sim
24	NOB	Óptico	MT	72,00		Sim
25	MTC+ NOU	Óptico	MT	0,30		Sim
26	NOB	Óptico	MT	108,00		Sim
27	NOB	Óptico	MT	108,00		Sim
28	NOU	Óptico	MT	156,00		Sim

Legenda - EI1: evento índice um, EI2: evento índice dois, MTP: mielite transversa parcial, MTC: mielite transversa completa, tronco: tronco cerebral, NOU: neurite óptica unilateral, NOB: neurite óptica bilateral, MT: mielite transversa, NR: não realizado, RM: ressonância magnética, LETM: Lesão medular longitudinal extensa.

Tabela 4: Características clínicas iniciais e dados laboratoriais

Idade de início (anos), mediana	14 (3-17)
Manifestação clínica inicial, n (%)	
NOB	10 (35,7%)
NOU	3 (10,7%)
MTP	3 (10,7%)
MTC	6 (21,4%)
NO + MT	1 (3,6%)
Cerebral	2 (7,2%)
Tronco cerebral	3 (10,7%)
Evento índice 1, n (%)	
NO	15 (53,6%)
Mielite Transversa	13 (16,4%)
Evento índice 2, n (%)	
NO	13 (16,4%)
Mielite Transversa	15 (53,6%)
Tempo entre Evento índice 1 e 2 (meses)	38 (0,3 - 288)
Status sorológico AQP4-IgG, n (%)	
Total realizado	21
Positivo	13 (62%)
Negativo	8 (38%)
RM de coluna com LETM	28 (100%)

Legenda - NO: neurite óptica, MTP: mielite transversa parcial, MTC: mielite transversa completa, NOU: neurite óptica unilateral, NOB: neurite óptica bilateral, MT: mielite transversa, RM: ressonância magnética, LETM: Lesão medular longitudinal extensa.

6.1.3 Gravidade dos eventos índice

O quadro 14 registra o tipo de evento índice e resultado da escala de disfunção do nervo óptico e da medula (ANEXO C) (WINGERCHUK *et al.*, 1999) *at nadir* e *at recovery*. Como medida da morbidade, foi registrado o FS de cada sistema *at nadir* e depois *at recovery*.

Quadro 14: Gravidade dos eventos índices e recuperação

Pac	EI visual	EI Med	ENadir vis	ENadir mot	ENadir sens	ENadir esfinc	ERec vis	ERec mot	ERec sens	ERec esfinc
1	NOB	MTP	7	4	0	0	7	0	0	0
2	NOB	MTC	7	6	4	2	4	2	0	0
3	NOB	MTC	7	6	4	4	7	3	2	1
4	NOB	MTP	7	3	0	0	7	0	0	0
5	NOU	MTP	7	6	4	4	4	6	4	4
6	NOU	MTC	7	4	2	2	7	3	2	1
7	NOB	MTC	7	6	3	4	0	0	0	0
8	NOB	MTC	4	6	3	0	2	0	0	0
9	NOB	MTC	7	6	4	3	4	1	0	2
10	NOU	MTC	7	5	2	3	7	3	1	2
11	NOB	MTP	7	3	3	0	3	0	0	0
12	NOB	MTC	7	6	4	4	7	5	3	4
13	NOB	MTC	3	4	3	3	3	2	2	1
14	NOB	MTP	7	6	4	3	4	4	3	3
15	NOU	MTP	7	2	4	0	7	2	2	0
16	NOB	MTC	7	5	4	3	2	2	2	0
17	NOB	MTC	7	6	4	4	7	2	2	1
18	NOU	MTP	4	6	2	4	0	3	2	4
19	NOB	MTP	7	0	3	0	7	0	0	0
20	NOB	MTC	4	4	1	0	4	1	0	0
21	NOU	MTP	6	0	0	0	2	0	0	0
22	NOB	MTC	NI	6	3	4	0	0	0	4
23	NOB	MTC	7	3	3	1	7	0	0	0
24	NOB	MTC	7	6	4	3	4	4	3	2
25	NOU	MTC	7	4	3	2	0	0	0	0
26	NOB	MTP	4	0	3	0	2	0	0	0
27	NOB	MTP	5	0	3	0	2	0	1	0
28	NOU	MTC	7	6	3	4	4	4	3	1

Legenda - NOU: neurite óptica unilateral, NOB: neurite óptica bilateral, MTC: mielite transversa completa, MTP: mielite transversa parcial, ENadir: escala funcional *at nadir*, Erec: Escala funcional *at recovery*, vis: visual, mot: motora, sens: sensitiva, esfinc: esfinteriana, Recup: recuperação, NI: não informado.

A tabela 5 analisa a frequência e gravidade dos eventos índices da coorte pediátrica.

Tabela 5: Frequência e gravidade dos eventos índices da coorte pediátrica

Variáveis	Pacientes (n=28)
Evento Índice Visual, n (%)	
NOB	20 (71,4%)
NOU	8 (28,6%)
Evento Índice Medular, n (%)	
MTP	9 (32,14%)
MTC	19 (67,86%)
Escala funcional <i>at nadir</i>	mediana
Visual	7 (0-7)
Motora	5 (0-6)
Sensitiva	3 (0-4)
Esfinteriana	2,5 (0-4)
Escala funcional <i>at recovery</i>	mediana
Visual	4 (0-7)
Motora	1,5 (0-6)
Sensitiva	0,5 (0-4)
Esfinteriana	0 (0-4)

Legenda - n: número de pacientes, NOU: neurite óptica unilateral, NOB: neurite óptica bilateral, MTC: mielite transversa completa, MTP: mielite transversa parcial.

6.1.4 Comprometimento neurológico de outras áreas do SNC

No quadro 15 está o registro dos pacientes que apresentaram NMO associada com manifestações neurológicas além do nervo óptico e medula espinhal durante o acompanhamento. A tabela 6 se refere aos dados do quadro 15.

Quadro 15: Presença de síndrome de tronco cerebral ou cerebral em algum momento da doença

Pac	Apresentou sintomatologia de tronco ou cerebral?	Síndrome
1	sim	cerebral
2	não	-----
3	não	-----
4	não	-----
5	sim	tronco / cerebral*
6	não	-----
7	não	-----
8	não	-----
9	sim	tronco
10	sim	tronco
11	sim	tronco
12	não	----
13	não	----
14	não	----
15	sim	tronco
16	não	----
17	não	----
18	não	----

Pac	Apresentou sintomatologia de tronco ou cerebral?	Síndrome
19	sim	tronco
20	sim	cerebral
21	sim	tronco
22	não	----
23	não	----
24	sim	cerebral
25	não	----
26	não	----
27	não	----
28	sim	cerebral

*paciente apresentou as duas síndromes ao longo da evolução.

Legenda - Pac: paciente. Tronco: tronco cerebral.

Tabela 6: Características quanto a apresentação de síndrome de tronco cerebral ou cerebral na coorte pediátrica

Apresentou sintomatologia de tronco cerebral ou cerebral	Pacientes (n=28)
Sim, n (%)	11 (39,3%)
Não, n (%)	17 (60,7%)
Síndrome neurológica	Pacientes (n=11)
Tronco cerebral	6 (54,6%)
Cerebral	4 (36,4%)
Cerebral e tronco cerebral	1* (9%)

*paciente apresentou as duas síndromes ao longo da evolução.

Legenda - n=número.

6.1.5 Acompanhamento longitudinal da coorte pediátrica e registro das disfunções neurológicas no último *follow-up*

Na avaliação da gravidade neurológica (quadro 16) foi utilizada a escala de disfunção do nervo óptico e da medula (ANEXO C) (WINGERCHUK *et al.*, 1999), e a pontuação EDSS (ANEXO B) (KURTZKE, 1983) de acordo com a clínica do paciente no último *follow-up*. A função visual se refere ao olho com pior visão. O modelo Devic compreende a presença de tetraplegia ou paraplegia associada a amaurose bilateral. A tabela 7 se refere aos dados do quadro 16.

Quadro 16: Gravidade da disfunção neurológica no último *follow-up*

Pac	Tempo de doença (meses)	FS Visual	NOB grave	Disfunção visual grave	FS Motor	Disfunção Motora grave	Atingiu Modelo DEVIC	EDSS 7
1	16,00	NI	sim	sim	NI	NI	não	não
2	10,00	6	sim	sim	4	sim	não	não
3	12,00	6	sim	sim	6	sim	sim	sim
4	14,00	6	sim	sim	5	sim	sim	sim
5	4,00	6	não	sim	5	sim	não	sim
6	39,00	6	sim	sim	5	sim	sim	sim
7	23,00	6	sim	sim	2	não	não	não
8	36,00	6	não	sim	3	não	não	não
9	10,00	0	não	não	2	não	não	não
10	8,00	6	não	sim	4	sim	não	sim
11	4,00	6	sim	sim	4	sim	sim	sim
12	4,00	6	sim	sim	6	sim	sim	sim
13	7,00	3	não	não	2	não	não	não
14	1,00	6	sim	sim	6	sim	sim	sim
15	30,00	6	sim	sim	4	sim	não	não
16	13,00	6	sim	sim	6	sim	sim	sim
17	15,00	6	sim	sim	2	não	não	não
18	25,00	0	não	não	2	não	não	não
19	32,00	6	não	sim	3	não	não	não
20	13,00	4	sim	sim	3	não	não	não
21	11,00	6	sim	sim	4	sim	não	não
22	11,00	5	não	sim	5	sim	não	não
23	28,00	6	sim	sim	5	sim	sim	sim
24	14,00	6	sim	sim	6	sim	sim	sim
25	40,00	4	não	sim	1	não	não	não
26	26,00	6	sim	sim	3	não	não	não
27	25,00	4	não	sim	2	não	não	não
28	23,00	6	sim	sim	3	não	não	não

Legenda - Pac: paciente, NOB: neurite óptica bilateral, FS: escala funcional, NI: Não informado, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Tabela 7: Avaliação da gravidade da disfunção neurológica no último *follow-up*

Variáveis	n= 28	%
NO bilateral grave	18	62,3%
Disfunção visual grave		
não	3	10.7%
sim	25	89.3%
Disfunção motora grave		
não	12	44.4%
sim	15	55.6%
Avaliação de morbididade		
Atingiu o modelo DEVIC		
não	19	67.9%
sim	9	32.1%
Atingiu EDSS 7		
não	17	60.7%
sim	11	39.3%

Legenda - n: número de pacientes, NI: Não informado, NO: neurite óptica, FS: escala funcional, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

6.1.6 Desfechos clínicos: óbito, tempo de doença e gravidade no último *follow-up*

No quadro 17 estão discriminados o tempo total de doença (que equivale ao tempo de *follow-up*) e a gravidade do quadro neurológico no último *follow-up* identificada pelo EDSS. Nesta última avaliação o EDSS também foi classificado como disfunção neurológica leve (0-2,5), moderada (3,0-5,5) e grave (>6,0) (KURTZKE, 1983). Estão discriminados ainda se ocorreu óbito (equivalente ao EDSS 10), idade e ano do óbito.

A tabela 8 se refere aos dados do quadro 17.

Quadro 17: Desfechos clínicos: tempo de doença e gravidade no último *follow-up*, ocorrência de óbito

Pac	Tempo de doença (meses)	Ano último <i>Follow-up</i>	EDSS Última Aval.	EDSS Última aval	Óbito (EDSS10)	Idade Óbito (anos)	Ano do óbito
1	16,00	2019	6,0	grave	não	-----	-----
2	10,00	2021	6,5	grave	não	-----	-----
3	12,00	2016	7,5	grave	não	-----	-----
4	14,00	2019	7,0	grave	não	-----	-----
5	4,00	2013	9,0	grave	sim	12	2013
6	39,00	2019	7,0	grave	não	-----	-----
7	23,00	2019	5,0	mod	não	-----	-----
8	36,00	2019	6,0	grave	não	-----	-----
9	10,00	2018	4,5	mod	não	-----	-----
10	8,00	2016	7,0	grave	não	-----	-----
11	4,00	2006	8,0	grave	sim	17	2006

Pac	Tempo de doença (meses)	Ano último <i>Follow-up</i>	EDSS Última Aval.	EDSS Última aval	Óbito (EDSS10)	Idade Óbito (anos)	Ano do óbito
12	4,00	2011	8,5	grave	sim	17	2011
13	7,00	2016	3,0	mod	não	----	-----
14	1,00	2005	8,0	grave	sim	15	2005
15	30,00	1997	5,0	mod	sim	44	1997
16	13,00	2011	8,5	grave	sim	28	2011
17	15,00	2011	4,0	mod	não	-----	-----
18	25,00	2007	2,5	leve	não	-----	-----
19	32,00	2019	5,0	mod	não	-----	-----
20	13,00	2016	6,0	grave	não	-----	-----
21	11,00	2022	6,5	grave	não	-----	-----
22	11,00	2006	7,5	grave	não	-----	-----
23	28,00	1997	8,0	grave	sim	45	1997
24	14,00	2019	9,0	grave	sim	31	2019
25	40,00	2018	3,5	mod	não	-----	-----
26	26,00	2007	3,5	mod	não	-----	-----
27	25,00	2006	3,5	mod	não	-----	-----
28	23,00	2003	6,0	grave	não	-----	-----

Legenda - Aval: avaliação, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, mod: moderado.

Tabela 8: Desfechos clínicos: gravidade no último *follow-up* e ocorrência de óbito

Variáveis	Total = 28	%
Classificação EDSS pela gravidade		
< 3 (leve)	1	3.6%
3 a 5 (moderado)	9	32.1%
6 e + (grave)	18	64.3%
Evoluiu com EDSS 10 (óbito)		
não	20	71.4%
sim	8	28.6%

Legenda - EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

6.1.7 Avaliação etnia e morbidade

Para melhor compreensão da associação entre etnia e maior ou menor morbidade na coorte pediátrica, foi realizado o teste do *Qui-quadrado* para variáveis etnia e de avaliação de disfunção neurológica ou morbidade no último *follow-up* (FS visual, NOB grave, Disfunção visual grave, FS motor, Disfunção motora grave, modelo DEVIC, EDSS 7 e classificação do último EDSS). Não encontramos em nossa amostra associação estatística significativa nas variáveis analisadas.

Os dados estão disponibilizados na tabela 9.

Tabela 9: Associação entre etnia e morbidade

Variáveis analisadas	p-valor
EDSS7 e Etnia	0,2486
NOB grave e Etnia	0,4447
Modelo DEVIC e Etnia	0,5464
Disfunção visual grave e Etnia	0,5847
Disfunção motora grave e Etnia	0,2178
Classificação EDSS e Etnia	0,0921
FSMotor* e Etnia	0,2138
FSVisual* e Etnia	0,0960

* Para a realização do teste de hipóteses de Qui-quadrado se reduziu o total de categorias de escala. A seguinte categorização foi considerada para as variáveis FSMotor e FSVisual: Escala 0 = normal; Escala 1 e 2 = leve; Escala 3 = moderado; e Escala 4, 5 e 6 = grave.

Legenda - EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

6.2 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS E ADULTOS

Realizada a comparação entre os dados dos pacientes pediátricos (n=28) e adultos (n=113) com NMO. Todos fazem parte da coorte acompanhada longitudinalmente no ambulatório de DDII do HFL.

6.2.1 Dados demográficos

A tabela 10 compara as características dos grupos adulto e pediátrico quanto ao sexo e etnia.

Tabela 10: Características dos grupos quanto ao sexo e etnia

Variáveis	N	NMO pediátrica	NMO em adultos	OR	IC 95%	p-value	
Sexo							
Mulher	123 (87.2%)	24 (85.7%)	99 (87.6%)	Referência			
Homem	18 (12.8%)	4 (14.3%)	14 (12.4%)	1.179	0.356	3.903	0.757
Etnia							
Branco	40 28.4%	10 35.7%	30 26.5%	Referência			
Afro-brasileiro	101 71.6%	18 64.3%	83 73.5%	0.651	0.270	1.566	0.335

Legenda - N: número de pacientes; NMO: neuromielite óptica; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

Não houve diferença estatística significativa na comparação do perfil demográfico para as variáveis sexo e etnia, porém ao analisar-se a idade de início da doença foi encontrada diferença estatística significativa ao se comparar os dois grupos, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11: Idade de início da doença

	Total N=141			Adultos N=113			Pediátricos N= 28			<i>p-value</i>
	Mediana	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx	
Idade de início da doença (anos)	29	3	70	34	18	70	14	3	17	<0.001

Legenda - N: número de pacientes; Min: mínima; Max: máxima.

Os extremos de idade de toda a coorte foram de 3 a 70 anos com uma mediana de 29 anos. Na faixa pediátrica variou de 3 a 17 anos e entre os adultos de 18 a 70 anos.

Foi analisada a correlação entre idade de início da doença e etnia para todos os pacientes em conjunto e para os pacientes pediátricos em separado, mas não foi encontrada diferença estatística. A etnia não teve impacto sobre a idade de início da doença (Tabela 12).

Tabela 12: Análise da correlação idade de início e etnia

Pacientes	Variáveis	<i>p-value</i>
Adultos + pediátricos (N=141)	Idade de início e etnia	0,6265
Pediátricos (N= 28)	Idade de início e etnia	0,4615

N: número de pacientes.

6.2.2 Comparação de dados clínicos

6.2.2.1 Comparação entre eventos índice

A tabela 13 descreve o primeiro e segundo eventos índices (NO /MT), e compara os resultados dos dois grupos.

Tabela 13: Comparação entre os eventos índices e tipo de evento índice entre pacientes pediátricos e adultos

Variáveis	Total (N=141)	NMO pediátrica (N=28)	NMO em adultos (N=113)	OR	IC95%	<i>p-value</i>	
Primeiro evento índice							
Óptico	84 (59.6%)	15 (53.6%)	69 (61.1%)	Referência			
Medular	57 (40.4%)	13 (46.4%)	44 (38.9%)	1.359	0.591	3.127	0.470
Segundo evento índice							
Óptico	57 (40.4%)	13 (46.4%)	44 (38.9%)	Referência			
Medular	84 (59.6%)	15 (53.6%)	69 (61.1%)	0.736	0.320	1.693	0.470
Evento índice Visual							
NOU	89 (64.0%)	8 (28.6%)	81 (73.0%)	Referência			
NOB	50 (36.0%)	20 (71.4%)	30 (27.0%)	6.750	2.688	16.950	<0.001
Evento Índice medular							
Mielite parcial	42 (29.8%)	9 (32.1%)	33 (29.2%)	Referência			
Mielite completa	99 (70.2%)	19 (67.9%)	80 (70.8%)	0.871	0.357	2.122	0.761

Legenda - N: número de pacientes; NOU: Neurite óptica unilateral; NOB: neurite óptica bilateral; OR: Odds Ratio; IC: índice de confiança.

Os pacientes pediátricos apresentaram com maior frequência como manifestação do primeiro evento índice a NO. Com relação a este evento a NOB foi mais frequente na faixa etária pediátrica do que nos adultos, com significância estatística (71,4% versus 27%; $p < 0,001$).

6.2.2.2 Comparação do tempo entre os eventos índices 1 e 2

Comparou-se o tempo entre o evento índice 1 e 2 entre os dois grupos (Tabela 14)

Tabela 14: Análise do tempo entre o evento índice 1 e o evento índice 2

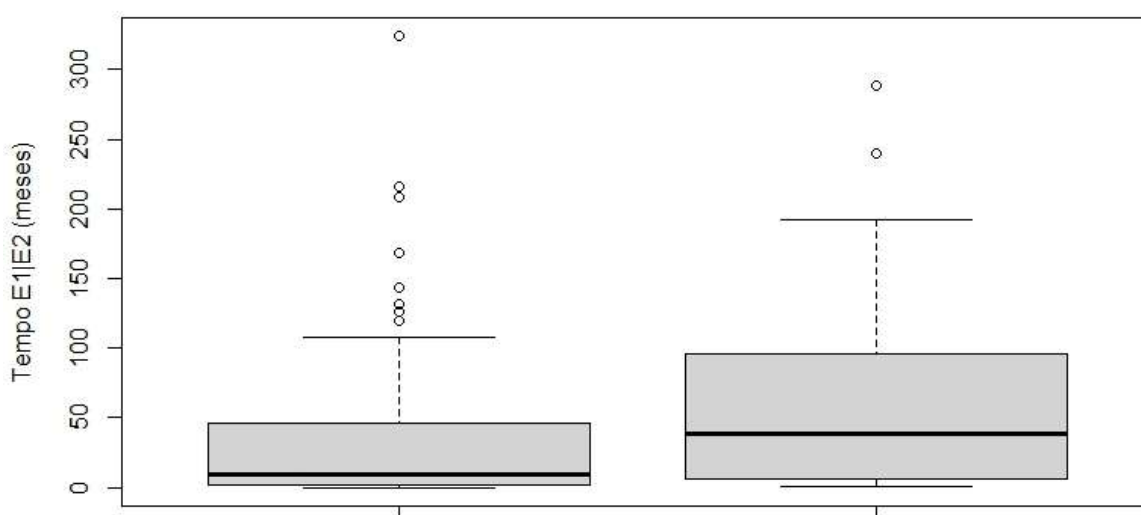
Variável*	Total (N=141)	Pediátricos (N=28)	Adultos (N=113)	p-value
Tempo E1-E2 (meses)	12,0	38,0	9,0	0,0341
Mediana	(0,0-324)	(0,3-288)	(0,0-324)	

*Foram excluídos 3 pacientes sem registro da informação.

Legenda - N: número de pacientes; E1: Evento índice um, E2: Evento índice dois.

Os pacientes pediátricos apresentaram maior intervalo de tempo entre o evento índice 1 e 2 do que os adultos (38 meses versus 9 meses; $p=0,0341$), isto pode ser visualizado também no gráfico 1.

Gráfico 1: Tempo entre E1 e E2 versus paciente adulto ou pediátrico



Legenda - E1: Evento índice 1, E2: Evento índice 2.

6.2.2.3 Evolução e comparação dos dois grupos *at nadir* e *at recovery* dos eventos índices

Na tabela 15 encontra-se a análise estatística dos valores das escalas funcionais *at nadir* e *at recovery* em toda a coorte e nos pacientes adultos e pediátricos em separado.

Tabela 15: Comparação entre os grupos adulto e pediátrico e escalas funcionais *at nadir* e *at recovery*

Escala	Total				Adultos				Pediátricos				p-value
	N*	Med	Mín	Máx	N	Med	Mín	Máx	N	Med	Mín	Máx	
escala visual <i>at nadir</i>	137	7	0	7	109	7	0	7	28	7	0	7	0.789
escala motora <i>at nadir</i>	138	5	0	6	110	5	0	6	28	5	0	6	0.614
escala sensitiva <i>at nadir</i>	138	3	0	5	110	3	0	5	28	3	0	5	0.771
escala esfinteriana <i>at nadir</i>	138	3	0	4	110	3	0	4	28	3	0	4	0.488
escala visual <i>at recovery</i>	137	4	0	7	109	4	0	7	28	4	0	7	0.777
escala motora <i>at recovery</i>	138	2	0	7	110	2	0	7	28	2	0	6	0.325
escala sensitiva <i>at recovery</i>	138	1	0	4	110	1	0	4	28	1	0	4	0.405
escala esfinteriana <i>at recovery</i>	138	0	0	4	110	0	0	4	28	0	0	4	0.891

Legenda: N: Número de pacientes. *Este valor variou, pois nem todos os pacientes apresentavam todos os dados registrados. Min: mínimo. Med: mediana, Max: máximo.

Não houve diferença estatística significativa ao se comparar as escalas funcionais de ambos os grupos *at nadir* e *at recovery*.

6.2.2.4 Manifestações neurológicas fora da medula e do nervo óptico ao longo da doença

A tabela 16 compara a presença de síndrome de tronco cerebral ou cerebral nos grupos pediátrico e adulto.

Tabela 16: NMO associada a síndrome de tronco cerebral ou cerebral

Síndrome de tronco cerebral ou cerebral	Total (N=141)	NMO pediátrica (N=28)	NMO em adultos (N=113)	OR	IC95%	p-value
não	108 (76.6%)	17 (60.7%)	91 (80.5%)	Referência		
sim	33 (23.4%)	11 (39.3%)	22 (19.5%)	2.676	1.099 6.517	0.027

Legenda - NMO: Neuromielite óptica; N: número de pacientes; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

Houve evidência estatística de que o grupo pediátrico apresentou mais sintomatologia de tronco cerebral ou cerebral em relação ao grupo adulto (p-valor= 0,027). Entre os pacientes pediátricos 60,7% apresentaram NMO associada com síndrome de tronco ou cerebral, mas somente 23,4% dos adultos apresentaram sintomatologia fora da medula ou nervo óptico.

6.2.3 Comparação da positividade para o marcador AQP4

A tabela 17 registra os valores absolutos e percentuais de positividade para o marcador AQP4 IgG. Não foi encontrada significância estatística entre os dois grupos.

Tabela 17: Positividade para o marcador AQP4

Sorologia AQP4	Pac	NMO pediátrica	NMO em adultos	OR	IC95%	p-value
negativa	32 (32.3%)	8 (38.1%)	24 (30.8%)	Referência		
positiva	67 (67.7%)	13 (61.9%)	54 (69.2%)	0.722	0.265 1.970	0.524

Legenda - Pac: pacientes, NMO: Neuromielite óptica; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

6.2.4 Aferição da gravidade neurológica no último *follow-up*

Na avaliação da gravidade neurológica foram utilizadas as escalas de disfunção visual (FS visual) e motora (FS motor) (ANEXO C), (WINGERCHUK *et al.*, 1999) e a pontuação EDSS (ANEXO B) de acordo com a clínica do paciente no último *follow-up*. A função visual se refere ao olho com pior visão. A tabela 18 compara os dois grupos com relação ao tempo de doença e valores encontrados nas referidas escalas.

Tabela 18: Gravidade das disfunções neurológicas em relação ao tempo de doença

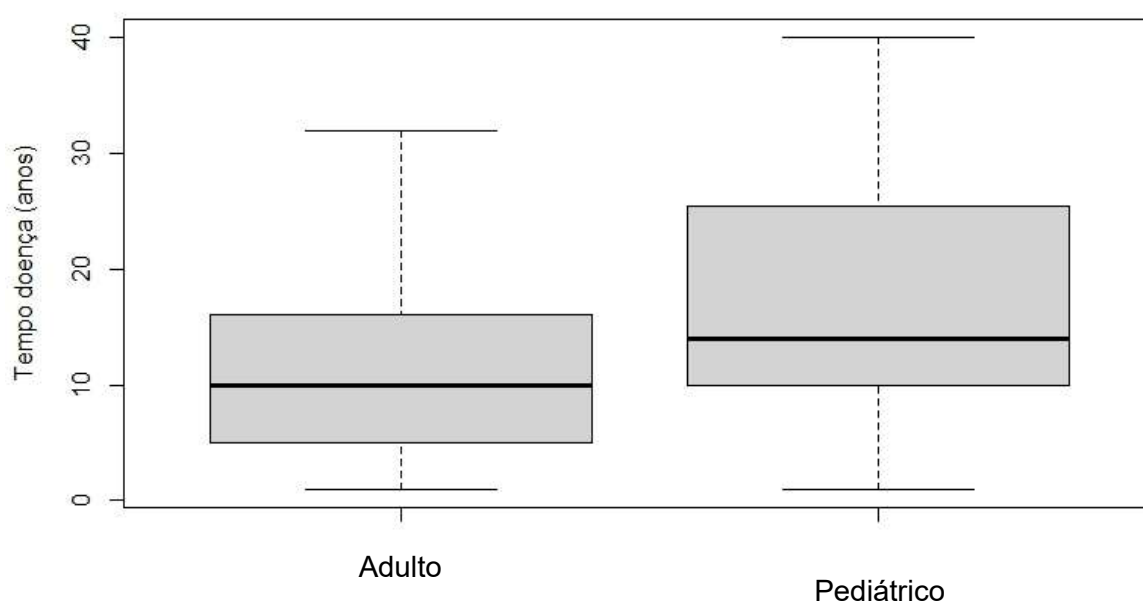
Variáveis	Total				adultos				pediátricos				p-value
	N	Med	Mín	Máximo	N	Med	Mín	Máx	N	Med	Mín	Máx	
Tempo de doença (anos)	141	11	1	40	113	10	1	32	28	14	1	40	0.006
FS motor <i>last follow up</i>	136	4	0	6	109	4	0	6	27	4	1	6	<0.001
FS visual <i>last follow up</i>	135	6	0	6	108	6	1	6	27	6	0	6	<0.001
EDSS	141	7	3	10	113	7	3	10	28	6	3	9	0.756

Legenda - N: número de pacientes, NMO: Neuromielite óptica; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

Foi encontrada significância estatística na análise das variáveis FS motor (p valor <0,001), FS visual (p valor< 0,01) e Tempo de doença (p valor= 0,006). Isto sinaliza que na amostra do HFL os pacientes pediátricos tiveram maior tempo de doença (maior sobrevida), com maior comprometimento visual e menor comprometimento motor em relação aos adultos. É possível que o tempo de doença discrepante entre os dois grupos (pediátrico estatisticamente significativo maior que o adulto) comprometa a avaliação de gravidade motora e visual no último *follow up*.

O gráfico 2 demonstra a diferença no tempo de doença nos dois grupos.

Gráfico 2: Tempo de doença versus paciente adulto ou pediátrico



Conforme já destacado o grupo NMOped apresenta maior tempo de doença comparando-se com o adulto, apresentando maior mediana e valor máximo por indivíduo também maior para os pediátricos.

6.2.5 Desfechos clínicos: tempo de doença, gravidade no último *follow up* e óbito

Para avaliar a gravidade da evolução clínica dos pacientes foi registrado no último *follow up* se os pacientes apresentavam disfunção motora grave, disfunção visual grave e se atingiram o EDSS 7 (incapaz de andar 5 metros mesmo com auxílio, necessita de cadeira-de-rodas (CR) comum e faz transferência sozinho, toca a CR por 12 h/dia). Estes dados estão na tabela 19. Não foi encontrada relevância estatística entre os dois grupos.

Tabela 19: Gravidade da disfunção neurológica no último *follow up*

Variáveis	Total N	NMO pediátrica	NMO adultos	OR	IC95%	<i>p-value</i>	
FS motor grave							
não	49	12	37	Referência			
	35.8%	44.4%	33.6%				
sim	88	15	73	0.634	0.269	1.491	0.294
	64.2%	55.6%	66.4%				
FS visual grave							
não	25	3	22	Referência			
	18.2%	10.7%	20.2%				
sim	112	25	87	2.107	0.583	7.622	0.247
	81.8%	89.3%	79.8%				
EDSS 7							
não	64	17	47	Referência			
	45.4%	60.7%	41.6%				
sim	77	11	66	0.461	0.198	1.073	0.069
	54.6%	39.3%	58.4%				

Legenda - N: número de pacientes; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

Ainda na avaliação da gravidade da disfunção neurológica ao longo do acompanhamento, foi registrado no último *follow up* se apresentavam NOB lateral

grave e se evoluíram para o modelo de DEVIC (NOB grave associado a paraplegia ou tetraplegia) conforme na tabela 20.

Tabela 20: Presença de NOB grave e evolução para modelo DEVIC último *follow up*

Variáveis	Total N=141	NMO pediátrica N=28	NMO em adultos N=113	OR	IC95%	<i>p-value</i>	
NOB como desfecho visual							
não	75	10	65	Referência			
	53.2%	35.7%	57.5%				
im	66	18	48	2.438	1.033	5.750	0.038
	46.8%	64.3%	42.5%				
Modelo de DEVIC							
não	92	19	73	Referência			
	65.2%	67.9%	64.6%				
sim	49	9	40	0.864	0.358	2.088	0.746
	34.8%	32.1%	35.4%				

Legenda - N: número de pacientes; NMO: neuromielite óptica; NOB: Neurite óptica bilateral; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

A coorte pediátrica apresentou com maior frequência NOB grave ao final do segmento, achado com significância estatística ($p = 0.038$). Com relação a alcançar o modelo Devic não houve diferença estatística entre os grupos.

O EDSS também foi classificado como disfunção neurológica leve (0-2,5), moderada (3,0-5,5) e grave (>6,0) (KURTZKE, 1983) (Tabela 21). Não houve diferença estatística ao se comparar os dois grupos.

Tabela 21: Classificação EDSS pela gravidade no último *follow up*

Classificação EDSS pela gravidade	Total N	NMO pediátrica	NMO em adultos	OR	IC95%	<i>p-value</i>	
< 3	3	1	2	Referência			
	2.1%	3.6%	1.8%				
3 a 5	47	9	38	0.474	0.039	5.817	0.559
	33.3%	32.1%	33.6%				
6 e +	91	18	73	0.493	0.042	5.745	0.573
	64.5%	64.3%	64.6%				
Total de pacientes	141	28	113				
	100.0%	100.0%	100.0%				

Legenda - EDSS: *Expanded Disability Status Scale* N: número de pacientes; OR: *Odds Ratio*; IC: índice de confiança.

6.2.6 Dados relacionados ao óbito

Na tabela 22 encontram-se descritos os dados relacionados ao óbito (equivalente ao EDSS10) de toda a coorte e dos grupos pediátrico e adulto em separado.

Tabela 22: Análise de dados referentes aos óbitos

Variáveis	Total N	NMO pediátrica	NMO em adultos	OR	IC95%	p-value	
EDSS 10 (óbito)							
não morreu	90	20	70	Referência			
	63.8%	71.4%	61.9%				
morreu	51	8	43	0.651	0.264	1.607	0.350
	36.2%	28.6%	38.1%				

Legenda - N: número de pacientes; NMO: neuromielite óptica; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Não foi encontrada relevância estatística ao se comparar os dois grupos.

Foi realizada a análise correlacionando a gravidade da disfunção neurológica pelo EDSS da última avaliação e a evolução para o óbito, porém esta análise não demonstrou relevância estatística (Tabela 23).

Tabela 23: Correlação do óbito com classificação do EDSS da última avaliação

Variáveis	Pediátricos N=28			Adultos N= 113			p=	value
EDSS	leve	mod	grave	leve	mod	grave		
Último <i>Follow-up</i>	1	9	18 (64%)	2	36	73 (64%)	0,83	
Óbito	Sim		não	Sim		não		
	8		20	43		70	0,47	

Legenda - Mod: moderado, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Foi avaliada a correlação entre eventos clínicos (primeiro evento índice, evento índice medular e a presença de síndrome cerebral ou de tronco ao longo da evolução) com o óbito do paciente. Os resultados estão na tabela 24.

Tabela 24: Análise de eventos clínicos associados a morte

Toda a coorte (Adultos + Pediátricos)	Variáveis analisadas	p-valor
	Óbito e evento Índice 1	0,8777
	Óbito e evento índice medular	0,0072
	Óbito e síndrome de tronco ou cerebral	0,5174

A variável evento índice medular apresentou associação com óbito de forma estatisticamente significativa ($p\text{-valor} = 0,0072$). Então foi calculada a proporção de evento índice medular por morte do paciente. Considerando-se os pacientes que morreram, o percentual de 80,6% destes apresentaram mielite completa e 19,4% apresentaram mielite parcial. A mielite completa como tipo de evento índice medular esteve mais relacionada com mortes do que a mielite parcial.

6.2.7 Análise de sobrevida

Os gráficos 3 e 4 mostram as curvas construídas com base nas tabelas 23, 24 e 25. Os símbolos “+”, nos gráficos, representam os pacientes que saíram do estudo ainda vivos e não há registro de informações posterior sobre eles. O eixo horizontal é o tempo de doença (em anos). As variáveis utilizadas para a construção foram “tempo de doença”, “óbito” e “pediátricos”.

Gráfico 3: Curva de Kaplan-Meier com todos os pacientes

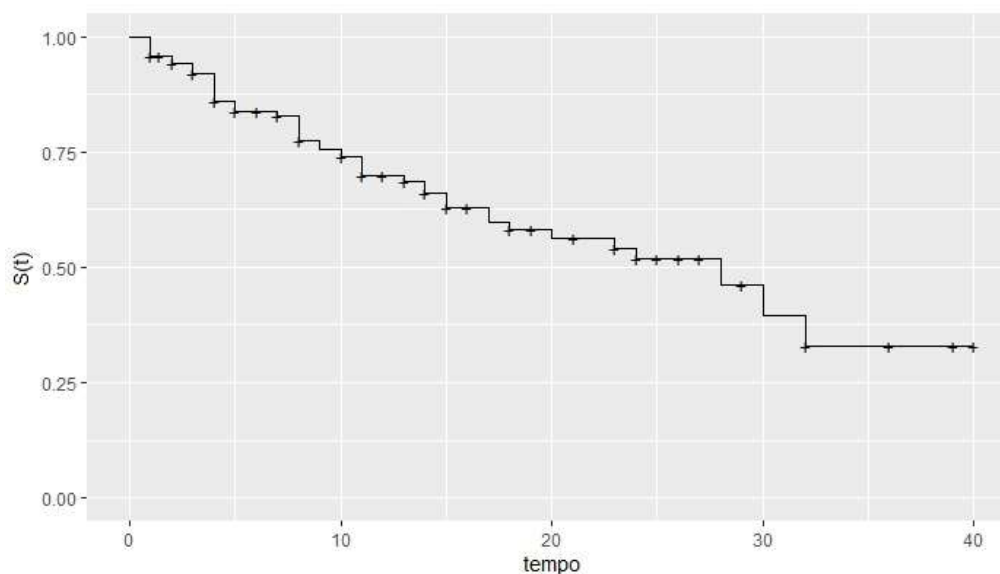
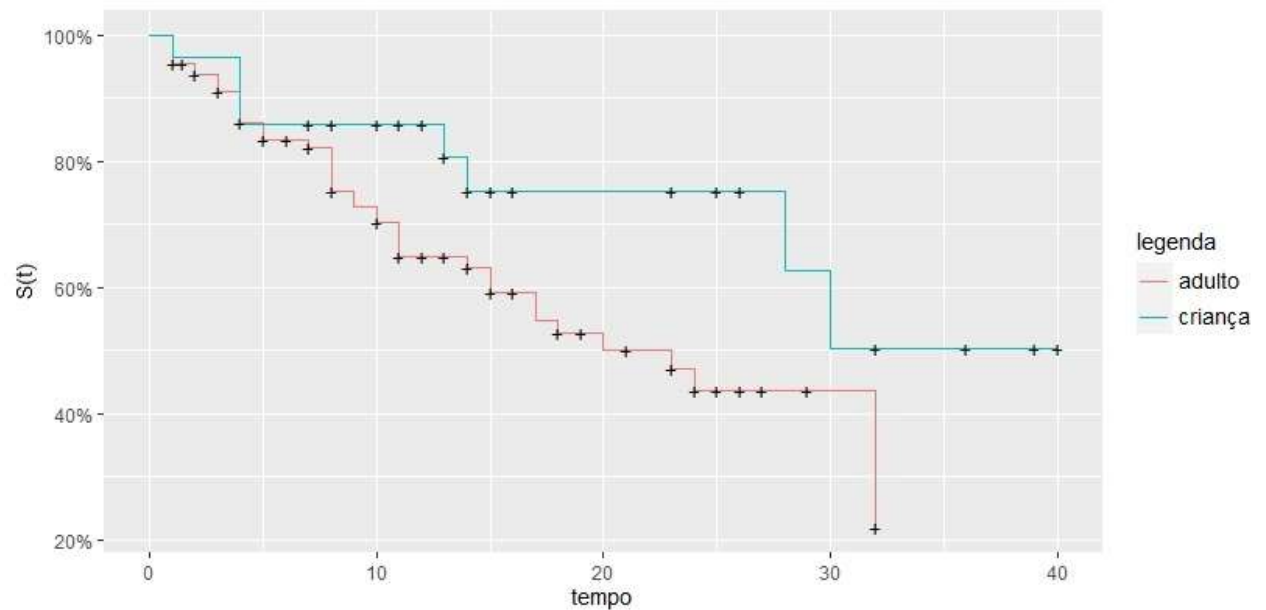


Gráfico 4: Curva de Kaplan-Meier com pacientes pediátricos e adultos



O gráfico 3 representa a curva de Kaplan-Meier para todos os pacientes do estudo. Já o gráfico 4 mostra as curvas de Kaplan-Meier separadas por grupo, sendo uma curva representando os pacientes adultos e a outra os pediátricos. As duas curvas, no gráfico 4, parecem ter um comportamento diferente uma da outra. Verificou-se por meio do teste de hipóteses de Log-rank se existe evidência estatística de que os grupos adulto e pediátrico apresentam diferença entre as curvas. O p-valor calculado pelo teste Log-rank foi 0,0483. As curvas de Kaplan-Meier apresentam diferença significativa (ao nível de 0,05) entre pacientes adultos e pediátricos com maior tempo de sobrevivência para os pacientes pediátricos.

Tabela 25: Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para todos os pacientes do estudo

Pacientes adultos + pediátricos (n=141)			
Tempo (anos)	Nº de pacientes restantes no estudo	Nº de mortes	S(t)
1	141	6	0,957
2	133	2	0,943
3	128	3	0,921
4	122	8	0,861
5	112	3	0,838
7	99	1	0,829
8	93	6	0,776
9	84	2	0,757
10	82	2	0,739
11	72	4	0,698
13	57	1	0,685
14	53	2	0,659
15	45	2	0,630
17	38	2	0,597
18	36	1	0,580
20	31	1	0,562
23	28	1	0,542
24	23	1	0,518
28	9	1	0,461
30	7	1	0,395
32	6	1	0,329

Na tabela 23 o número de pacientes restantes no estudo é representado pelo número total de pacientes, reduzindo-se dois diferentes valores: o número de mortes e o número de pacientes que estavam vivos naquele momento. As tabelas 24 e 25 foram construídas da mesma forma.

As tabelas 26 e 27 trazem exemplos do cálculo de probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para pacientes pediátricos e adultos respectivamente.

Tabela 26: Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para os pacientes pediátricos

Pediátricos (n=28)			
Tempo (anos)	Nº de pacientes restantes no estudo	Nº de mortes	S(t)
1	28	1	0,964
4	27	3	0,857
13	17	1	0,807
14	15	1	0,753
28	6	1	0,627

Tabela 27: Probabilidades estimadas de Kaplan-Meier para os pacientes adultos

Adultos (n=113)			
Tempo (anos)	Nº de pacientes restantes no estudo	Nº de mortes	S(t)
1	113	5	0,956
2	106	2	0,938
3	101	3	0,910
4	95	5	0,862
5	88	3	0,833
7	75	1	0,821
8	70	6	0,751
9	62	2	0,727
10	60	2	0,703
11	52	4	0,649
14	38	1	0,632
15	32	2	0,592
17	27	2	0,548
18	25	1	0,526
20	20	1	0,500
23	17	1	0,471
24	14	1	0,437
32	2	1	0,218

7 DISCUSSÃO

Foi objetivo da tese descrever uma série de NMO pediátrica do estado do Rio de Janeiro. O resultado deste estudo retrospectivo observacional analítico com 28 pacientes que iniciaram a doença entre 3 e 17 anos, tendo sido acompanhados longitudinalmente num centro de referência público, demonstrou predomínio em adolescentes, do sexo feminino, e afrodescendentes.

Para comparar as características da NMO pediátrica foi realizada uma revisão de séries nacionais e internacionais selecionadas por revisão sistemática da literatura. A maioria dos estudos publicados foi também de desenho observacional e com análise de dados retrospectivos, apresentando informações de pacientes da Europa (ABSOD *et al.*, 2015; CAMERA *et al.*, 2022; COLLONGUES *et al.*, 2010; LECHNER *et al.*, 2020; PAOLILO *et al.*, 2020), América do Norte (BANWELL *et al.*, 2008; CHITNIS *et al.*, 2016; MCKEON *et al.*, 2008; TARHAN *et al.*, 2022), Ásia (BAGHBANIAN *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2021; NETRAVATHI *et al.*, 2019; YAMAGUCHI *et al.*, 2016; YOON *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2019) e América do Sul (BANWELL *et al.*, 2008; FRAGOMENI; BICHUETTI; OLIVEIRA, 2018; FRAGOSO *et al.*, 2014, 2019; PAOLILO *et al.*, 2020, 2021).

Seriam o local e o perfil étnico das populações, fatores de risco ambientais e biológicos para o eclodir da doença e determinantes de diferenças no curso clínico? Exemplos de interferência ambiental nas DDII são a sazonalidade de infecções virais e políticas de imunização (BICHUETTI *et al.*, 2015; KANIKANNAN *et al.*, 2019; WINGERCHUK *et al.*, 2006). Variações biológicas entre ocidentais e orientais são identificadas por diferenças entre os alelos de susceptibilidade HLA descritos nestas populações (ALVARENGA *et al.*, 2017).

A Neuromielite Óptica é uma condição rara em crianças (LECHNER *et al.*, 2020; TENEMBAUN *et al.*, 2016). Boesen e coautores (2018) publicaram um estudo que analisou a incidência de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas pediátricas na Dinamarca entre 1977 e 2015, identificando apenas um caso de NMO durante todo o período (BOESEN *et al.*, 2018). Na Islândia, foi identificada uma incidência de NMOped de 0,006/100000/ano entre 1990 e 2009 (GUDBJORNSSON *et al.*, 2015). Em outros dois estudos asiáticos, Yoon e colaboradores (2021) identificaram uma incidência de 0,09/100.000/ano de NMO pediátrica na Coreia, através da análise de bancos de dados nacionais entre 2009 e 2017 e, no Japão,

encontrou-se uma prevalência estimada da NMO de 0,06 por 100.000 em pacientes de até 15 anos (YAMAGUCHI *et al.*, 2016). A maioria dos estudos da revisão sistemática analisou séries variando entre dez e 68 pacientes. Somente seis estudos apresentaram uma série maior que 28 pacientes. A raridade da doença, mesmo em países com coortes de DDII acompanhadas ao longo de décadas, é um obstáculo para a reunião de informações e pesquisa com grandes amostras.

É importante ressaltar que diferentes definições de faixa etária foram utilizadas para determinar o grupo pediátrico. Na análise da coorte pediátrica do HFL, optou-se por incluir pacientes com até 18 anos, como na maioria das publicações. No entanto, dois estudos incluíram casos com 18 anos (MCKEON *et al.*, 2008; PAOLILO *et al.*, 2021). Um estudo analisou casos abaixo de 17 anos (ABSOUND *et al.*, 2015), outro com 15 anos (YAMAGUCHI *et al.*, 2016), e dois com pacientes com menos de 14 anos (LI *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021). Estes dois últimos estudos, realizados na China, diferem da idade de corte de outro autor chinês que usou o critério de menor que 18 anos (ZHOU *et al.*, 2019). Outras expressões foram identificadas durante a revisão, como o termo *early-onset*, utilizado por Fragoso e colaboradores (2019) em estudo multicêntrico brasileiro para pacientes até 21 anos, porém estudos de casos adultos também empregaram este termo. Thongmee e colaboradores (2021) utilizaram esta expressão para pacientes com início até 50 anos, e Jinbei Yu e colaboradores em 2022 empregaram a expressão *relatively early-onset* para pacientes entre 50 e 70 anos no início da doença. Dessa maneira, optou-se por não utilizar esta denominação neste trabalho.

Entre os 574 casos de NMO pediátrica identificados pela revisão sistemática encontramos uma predominância de pacientes brancos e asiáticos. Dos 19 estudos que informaram a etnia / raça / cor, nove tinham predomínio de brancos, seis de asiáticos e apenas três de afrodescendentes ou negros. O estudo do RJ soma para descrever características de uma população predominantemente afrodescendente. Durante a seleção dos artigos identificou-se uma revisão sobre NMO na África (MUSUBIRE *et al.*, 2021). Os autores ressaltaram que a maioria dos países africanos não tem registros sobre a doença e que além de uma estimativa de prevalência em Gana de 0,12/100.000 e outra na África do Sul de 5/100.000, com base em dados de consulta da Federação Internacional de Esclerose Múltipla, não há dados sobre a prevalência de NMOSD no continente africano. Isso chama a atenção, já que a África é o continente que abriga a maior população de pessoas de

origem negra, sendo os mais afetados pela NMOSD. Os artigos selecionados na revisão de Musubire e colaboradores (2021) não preencheram os critérios de inclusão para a revisão sistemática desta tese.

Os termos utilizados para descrever a etnia/raça/cor por serem muito variados [caucasianos/brancos, afro-americano/negro/afrodescendente/etnia mista, brasileiro miscigenado, não brancos, hispânicos, nativos], representam uma limitação para a investigação de possível associação entre etnia e desfechos. É importante notar que a classificação da etnia/raça/cor pode influenciar a interpretação dos resultados e deve ser realizada de forma cuidadosa e consistente. Além disso, a heterogeneidade da amostra pode ser um fator que contribui para a variabilidade dos resultados. Portanto, é necessário que a metodologia de classificação seja descrita de forma clara e detalhada nos estudos. Os termos raça e etnia também têm diferentes significados: raça refere-se às características fenotípicas, enquanto etnia também inclui fatores culturais, como nacionalidade, língua e tradições de um determinado grupo. A inclusão de pacientes de diferentes etnias pode ajudar a entender melhor a doença em populações diversas e pode contribuir para a identificação de possíveis fatores de risco e achados clínicos específicos em diferentes grupos étnicos. Na maioria dos artigos selecionados não há na metodologia uma explicação sobre a forma de classificação em brancos e não brancos. No Rio de Janeiro, onde mais da metade da população se autodenomina pardo ou negro, os pacientes da tese foram classificados como brancos ou afro-brasileiros, ou seja, pardos e pretos, de acordo com características fenotípicas observadas pelos neurologistas (JUNIOR *et al.*, 2010).

Com relação à idade de início, foi identificado que o caso mais precoce de NMO entre os diversos estudos foi o de um lactente de 16 meses (BIRNBAUM; KERR, 2008; CHITNIS *et al.*, 2016; LEVY), representando um grande desafio diagnóstico do ponto de vista clínico. Na série de pacientes do Rio de Janeiro, o paciente mais jovem tinha 3 anos, e a mediana de idade foi de 14 anos (variando de 3 a 17 anos), que é próxima à encontrada na literatura. Entre os estudos incluídos na revisão, a mediana de idade de início foi de 12,2 anos (variando de 1,3 a 18 anos).

Somente após a revisão dos critérios de diagnóstico de 2006 (WINGERCHUK *et al.*, 2006, 2015), foi permitida a inclusão de casos de NMO com síndromes neurológicas fora do eixo visual e medular. O diagnóstico de NMO foi elaborado

nesta coorte a partir da constatação objetiva de NO e MT, mas o intervalo de tempo entre os eventos índices, como se constatou, pode ser muito variado. Nesta série pediátrica o intervalo variou de nove dias a 24 anos, justificando a necessidade de um longo acompanhamento após eventos de Neurite óptica ou MT na infância (COLLONGUES *et al.*, 2010; WINGERCHUK *et al.*, 2015).

Sobre as primeiras manifestações neurológicas, foi identificado nos pacientes do Rio de Janeiro um predomínio de neurite óptica como o primeiro evento índice (53,6%). A gravidade da doença se manifestou já neste momento, uma vez que a maioria dos pacientes desenvolveu agudamente a amaurose bilateral. Mesmo com altas doses de corticoide venoso, mais de 50% dos casos não tiveram remissão. Na literatura, foi observado o predomínio da neurite óptica como evento inicial em 9 dos 16 estudos. Zhang e colaboradores (2021) destacaram que a maioria (9/11) das crianças apresentava neurite óptica com clínica de visão turva unilateral ou bilateral e diminuição da visão. Um paciente apresentou sintomas de dor ocular e a latência do potencial evocado visual foi prolongada, mas não havia nenhuma anormalidade óbvia no exame oftalmológico inicial. Isso assinala que algumas crianças com NMOSD podem ter uma leve lesão do nervo óptico no início, com a deficiência visual óbvia se desenvolvendo ao longo da doença (ZHANG *et al.*, 2021). Na série americana de 2022, o exame oftalmológico concomitante com neurite óptica mostrou que 83% (5/6) dos pacientes pediátricos apresentavam acuidade visual reduzida. Um paciente apresentava edema do disco óptico e em outro, foi encontrado espessamento arteriolar na periferia com alterações do epitélio pigmentar da retina. Do ponto de vista de sintomas houve também alteração da visão de cores e movimentos oculares dolorosos com doença do espectro da neuromielite óptica positiva para AQP4-IgG (TARHAN *et al.*, 2022). A avaliação oftalmológica em pediatria tem uma complexidade operacional maior em crianças pequenas, que podem ser as com maior dificuldade de informar sobre a baixa visual. Isto reforça a importância de exame oftalmológico detalhado e cuidadoso, talvez necessitando ser repetido de rotina, nos pacientes pediátricos (GALINDO *et al.*, 2021).

Na coorte do Rio de Janeiro, foi observado que a medula espinhal foi afetada em 100% dos casos, todos comprovados por ressonância magnética (RM) com lesões extensas (LETM). O quadro clínico caracterizou-se por mielite transversa completa com plegia de um ou mais membros na fase aguda, seguida de recuperação parcial e evolução para fraqueza moderada. Em apenas quatro estudos

da revisão, o acometimento medular foi o primeiro evento na maioria dos pacientes. O grupo de trabalho de Tarhan (2022) relatou que 74% dos pacientes apresentaram mielite transversa como quadro inicial, enquanto Fragomeni, Bichuetti e Oliveira (2018) registraram essa condição em 72,3% e Fragoso e colaboradores (2014) em 41,3% dos casos. Lechner e colaboradores (2020) observaram que a mielite transversa extensa isolada foi encontrada em pouco mais de um quarto dos pacientes, mas em associação a lesões em outras localizações, foi identificada em três quartos dos casos.

Os critérios de diagnóstico da NMO desde 2015 abarcam sintomas neurológicos fora do eixo visual e medular (WINGERCHUK *et al.*, 2015). O comprometimento de outras áreas do SNC na NMO pode levar a bradicardia, episódios sincopais, alteração do estado mental (TARHAN *et al.*, 2022) tontura, andar instável e convulsões (ZHANG *et al.*, 2021). Na série desta tese, os critérios usados para diagnóstico inicialmente foram os de 1999 e 2006, porém com reclassificação pelos critérios de 2015 (APÊNDICE B). Os casos de síndromes de tronco cerebral e cerebral foram registrados ao longo do acompanhamento em quase 40% dos pacientes, sendo o quadro clínico inicial em cinco deles. Na série japonesa o distúrbio de marcha foi o sintoma inicial em 40% dos casos (YAMAGUCHI *et al.*, 2016), enquanto em uma série britânica a sintomatologia de tronco cerebral ou área postrema foi identificada em quase 50% dos pacientes (CAMERA *et al.*, 2022). É uma possibilidade que os critérios de 2015 contribuam para a identificação de mais casos de NMOPed, mas, provavelmente pela raridade da doença, isso ainda não foi confirmado pela literatura.

A identificação do marcador sorológico AQP4 IgG por Lennon e colaboradores (2004) representou um avanço no conhecimento das DDII, separando definitivamente a NMO da EM disseminada. Desde 2015, pacientes com apenas uma das síndromes “core” e com o marcador biológico anti-AQP4 já podem ser classificados no diagnóstico de NMOSD e indicados para o tratamento preventivo de recorrências (referência para tratamento). Na coorte do RJ, entre 21 casos pediátricos de NMO recorrente, 62% foram positivos para o anticorpo antiAQP4, sendo a técnica usada nos últimos anos a *cell based assay*. A frequência de positividade do anticorpo muda em diferentes populações e conforme a técnica usada (ADONI *et al.*, 2008). Os dados encontrados na revisão variaram desde 18% de positividade (ZHANG *et al.*, 2021) a 81,7% em um estudo nacional

(FRAGOMENI; BICHUETTI; OLIVEIRA, 2018), mas a maioria dos autores encontrou valores próximos ao dos pacientes do HFL. Em seu artigo Zhou e colaboradores (2019) destacam haver divergências sobre a prevalência de autoanticorpos em NMOSD pediátrica. Vários estudos mostraram que AQP4-IgG é muito frequente entre crianças (ABSOUD *et al.*, 2015; BANWELL *et al.*, 2008; COLLONGUES *et al.*, 2010; FRAGOSO *et al.*, 2014; LOTZE *et al.*, 2008), mas outros autores sugerem que uma proporção considerável de crianças (50% a 83%) pode ter NMO sem associação à autoimunidade AQP4 (HUPPKE *et al.*, 2010; LECHNER *et al.*, 2020; YAMAGUCHI *et al.*, 2016). Mais pesquisas são necessárias visando esclarecer este tema.

Em 1996, Jeffery e Buncic publicaram uma análise retrospectiva de sete casos de NMOPed com um curso clínico com rápida recuperação visual e neurológica. Nenhum dos pacientes teve qualquer recorrência visual ou neurológica, ou outra doença subsequente significativa. Os autores concluíram que a NMO na população pediátrica teria excelente prognóstico para recuperação visual e sistêmica, sem recorrência futura ou sequelas a longo prazo (JEFFERY; BUNCIC, 1996). Com o passar dos anos verificou-se que NMOPed é, na verdade, uma doença grave com alta morbidade que pode levar a ataques graves com incapacidade irreversível, mesmo com tratamento intensivo (BAGHBANIAN *et al.*, 2019). Na série do RJ, durante o acompanhamento, que variou de pelo menos um ano a décadas em alguns casos, foi possível confirmar a severidade da doença. No último *follow-up* após uma mediana de tempo de 14 anos (1-24) excetuando um paciente, todos apresentaram incapacidade moderada ou grave pela pontuação do EDSS. A maioria evoluiu com comprometimento visual e/ou motor grave e quase um terço apresentava o modelo DEVIC da NMO (amaurose bilateral e paraplegia/ou tetraplegia). Nos artigos selecionados é possível encontrar casuísticas com maior ou menor gravidade em relação a deste trabalho, mas todos apontam para sequelas com disfunção neurológica de moderada a grave após alguns anos de *follow-up*. Mckeon e colaboradores (2008) observaram que mesmo após a resolução dos ataques agudos, mais da metade dos pacientes apresentava deficiência visual, enquanto 44% apresentavam fraqueza. Já Banwell e colaboradores (2008), após 36 meses de acompanhamento, constataram que em torno de 6% dos pacientes estavam restritos a cadeira de rodas e um quarto apresentava problemas visuais graves que requeriam recursos de suporte visual. Embora os dados de Banwell e

colaboradores (2008) apresentem uma proporção menor de pacientes com sequelas graves em relação ao observado no RJ e por Mckeon e colaboradores (2008), a constatação deles de 25% dos pacientes crianças e adolescentes cegos apesar do tratamento demonstra as consequências debilitantes da NMOped.

Alguns autores identificaram possíveis fatores relacionados a gravidade (JARIUS *et al.*, 2012b). O grupo de trabalho de Zhou e colaboradores (2019) identificou que na última visita, as pontuações de EDSS foram mais altas em crianças positivas para AQP4-IgG em comparação com as negativas. Li e colaboradores (2021) encontraram significância estatística com curso de doença mais grave em pacientes de etnia não-branca atingindo pontuação EDSS pior no último acompanhamento e um tempo mais curto até a primeira recaída. Nos dados da coorte desta tese não encontramos na amostra pediátrica associação de gravidade de disfunção neurológica com etnia ou *status* sorológico. É importante ressaltar que a ausência de associação entre esses fatores e a gravidade da NMO na amostra pediátrica não significa que essas variáveis não possam influenciar outros aspectos da doença ou em outras populações. Mais estudos são necessários para investigar completamente os fatores que contribuem para a gravidade da NMOped.

Apenas uma das pesquisas da revisão da literatura (PAOLILO *et al.*, 2021) destacou a importância de se avaliar a qualidade de vida dos pacientes com NMOped e identificar fatores que possam impactá-la, como a dor e as dificuldades escolares. Foi aplicado o “*Pediatric Quality of Life Inventory*” (PedsQL), o qual é uma avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde projetada especificamente para avaliar a percepção da qualidade de vida de crianças e adolescentes com diferentes questões envolvendo sua saúde. O PedsQL é uma ferramenta validada que pode ser utilizada tanto em pesquisas quanto em prática clínica (KLATCHOIAN, 2017). A dor é um fator que pode ser frequentemente negligenciado no acompanhamento de pacientes crônicos, em geral, mas que pode ter um grande impacto na vida diária e recuperação desses pacientes (SEDREZ; MONTEIRO; 2020). A inclusão de escalas tanto de qualidade de vida, quanto de avaliação da dor podem ser aplicadas pelo próprio médico durante o acompanhamento ambulatorial, ou contar com a participação da família, e devem ser avaliadas como parte da rotina de acompanhamento da faixa etária pediátrica. Camera e colaboradores (2022) e Zhou e colaboradores (2019) também relataram

comprometimento cognitivo na NMOped em 6% e 9% dos pacientes, respectivamente. A avaliação multidisciplinar com neuropsicólogo e psicopedagogo pode identificar precocemente comprometimento com sequelas cognitivas, especialmente em crianças e adolescentes, para serem encaminhados precocemente para reabilitação cognitiva.

Esta pesquisa teve como uma de suas metas comparar a NMO em crianças e adolescentes com adultos. A coorte total de NMO do HFL foi composta por pacientes com doença iniciada desde o período pré-escolar até a faixa etária de idosos com 70 anos. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos em relação ao predomínio de mulheres e afrodescendentes, nem associação entre etnia e idade de início em ambos os grupos. Entretanto, o grupo pediátrico apresentou maior frequência de NOB no evento índice visual, enquanto nos adultos predominou a NOU. Além disso, o intervalo entre o evento índice um e dois, o tempo de doença e de sobrevida foram maiores no grupo pediátrico em relação ao grupo adulto. Isto reforça a necessidade de um *follow-up* estendido para pacientes pediátricos, pois podem ser necessários mais anos de acompanhamento para classificar a NMO como monofásica ou recorrente ou até mesmo confirmar o diagnóstico como NMO ou outra DDII. Quanto à gravidade da disfunção visual e medular, não houve diferença entre os grupos, tanto nos eventos índices, quanto no acompanhamento a longo prazo.

No último *follow-up* os adultos apresentaram maior disfunção neurológica com uma pontuação no EDSS mais alta. Este achado é semelhante ao de outros autores (COLLONGUES *et al.*, 2010; TARHAN *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2019). Esses três grupos também compararam coortes de adultos e pacientes pediátricos. No entanto, é importante ressaltar que as amostras diferem em termos étnicos e de status sorológico. Zhou e colaboradores (2019) analisaram dados de uma coorte de 23 pacientes asiáticos AQP4+. Tarhan e colaboradores (2022) avaliaram os achados de 12 pacientes, com predomínio de afro-americanos AQP4+, e Collongues e colaboradores (2010) acompanharam 12 pacientes, com apenas um paciente negro, e grupo predominantemente AQP4+. A heterogeneidade das populações estudadas deve ser considerada ao comparar resultados.

Os achados semelhantes ao grupo do Rio de Janeiro foram os de Collongues e colaboradores (2010) e Tarhan e colaboradores (2022), que encontraram melhor prognóstico no grupo pediátrico em relação ao adulto (maior sobrevida e menor

EDSS). Zhou e colaboradores (2019) e Tarhan e colaboradores (2022) identificaram nas crianças maior propensão a ter envolvimento cerebral e de tronco cerebral em comparação com os adultos. No estudo do HFL houve evidência estatística de que o grupo pediátrico apresentou mais sintomatologia de tronco cerebral ou cerebral em relação ao grupo adulto. Do ponto de vista clínico, isso pode atrasar o diagnóstico precoce, especialmente em casos de envolvimento difuso do SNC, como manifestação de ADEM, por exemplo (TENEMBAUM et al., 2016).

Na busca de fatores que pudessem se correlacionar com o óbito ficou evidente que iniciar o quadro com mielite transversa completa aumenta o risco de morte independente da faixa etária.

Entre os pontos fortes desta pesquisa destaca-se o registro detalhado da evolução clínica de uma grande coorte de pacientes com NMO ao longo de décadas. A amostra foi submetida a protocolos rigorosos de investigação, avaliação clínica e laboratorial, além de tratamento padronizado, em um centro de referência, o que garantiu maior homogeneidade dos dados. Este trabalho analisou a maior coorte de pacientes afrodescendentes com NMO pediátrica da América Latina e a maior coorte dos últimos 15 anos em comparação com os estudos selecionados através da revisão sistemática da literatura.

Este trabalho apresenta as limitações inerentes a descrição retrospectiva de uma coorte. As fontes de informações foram banco de dados e registro hospitalar (prontuário médico do ambulatório de DDII). Registros não digitalizados, possivelmente ocasionaram perda de informações. A pandemia da COVID-19 iniciou-se na fase de coleta de dados desta pesquisa, acarretando mudanças no projeto inicial, impedindo que o estudo fosse multicêntrico. O tamanho da amostra pode ter influenciado na análise estatística, no entanto, justifica-se pela raridade da doença. Estudos futuros poderão avaliar se os critérios de Wingerchuk e colaboradores (2015) aumentarão o diagnóstico de NMOped.

8 CONCLUSÃO

Este trabalho analisou a maior coorte de pacientes afrodescendentes com NMO pediátrica da América Latina e a maior coorte dos últimos 15 anos em comparação com os estudos selecionados através da revisão sistemática da literatura, onde predominaram brancos e asiáticos. Para a presente coorte de 28 pacientes do Rio de Janeiro, com neuromielite óptica iniciada antes dos 18 anos, é possível concluir que:

- ✓ As características de início principalmente na adolescência e de predomínio do sexo feminino foi semelhante ao encontrado na literatura;
- ✓ Esta coorte apresentou maior número de afrodescendentes que a maioria dos estudos selecionados pela revisão sistemática;
- ✓ No início do quadro predominou a neurite óptica, na maioria NOB;
- ✓ O quadro de disfunção visual foi grave na maioria dos pacientes mesmo com tratamento com corticoide em altas doses;
- ✓ A sorologia AQP4 foi positiva em 60% e a RM de coluna apresentou LETM em 100% dos pacientes pediátricos;
- ✓ Não houve associação entre gravidade de disfunção neurológica e etnia ou *status* sorológico;
- ✓ A NMOped mostrou-se uma doença grave com alta morbidade em acordo com o encontrado na literatura;
- ✓ Os pacientes pediátricos apresentam maior tempo de doença comparando-se com os adultos, apresentando maior mediana e valor máximo por indivíduo também maior para as crianças.
- ✓ O grupo pediátrico apresentou mais sintomatologia de tronco cerebral ou cerebral em relação ao grupo adulto, predomínio da neurite óptica bilateral como evento índice visual e maior tempo entre evento índice um e dois;
- ✓ No último *follow-up* quase 90% dos pacientes apresentavam disfunção visual grave e mais da metade disfunção motora grave. Em torno de 30% dos pacientes evoluíram para o modelo Devic;
- ✓ Após 14 anos de *follow-up* (mediana) a maioria dos pacientes apresentava um EDSS classificado como grave e quase 30% evoluíram para óbito.
- ✓ A Idade de início ou *status* sorológico não apresentou relevância para os eventos clínicos ao compararmos os dois grupos.

Ao avaliar a coorte de 143 pacientes, a mielite transversa completa como tipo de evento índice medular esteve mais relacionada com mortes do que a mielite parcial.

Estudos prospectivos multicêntricos com tamanhos de amostra maiores são necessários para confirmar estes achados e caracterizar ainda mais a neuromielite óptica com início na infância.

Com base nos achados deste trabalho e da literatura sugerimos:

- Maior tempo de *follow-up* para pacientes pediátricos;
- Atenção a sintomatologia clínica não relacionada ao nervo óptico e medula em pacientes pediátricos como clínica de NMO;
- Repetição de rotina de exame oftalmológico em crianças pequenas ou com dificuldade em informar;
- Incluir avaliação de qualidade de vida, escala de avaliação da dor, avaliação psicopedagógica de rotina no acompanhamento de pacientes pediátricos com NMO;
- Atenção aos cuidados dos pacientes com sequela de MT.

REFERÊNCIAS

ABSOUD, M.; LIM, M.J.; APPLETON, R.; JACOB, A.; KITLEY, J.; LEITE, M.I.; PIKE, M.G.; VINCENT, A.; WASSMER, E.; WATERS, P.; WOODHALL, M. *et al.* Paediatric neuromyelitis optica: Clinical, MRI of the brain and prognostic features. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, [s. l.], v. 86, n. 4, p. 470-472, 2015.

ADONI, T.; MARTINS LINO, A.M.; MARCHIORI, P.E.; KOK, F.; CALLEGARO, D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 66, 2008.

ALVARENGA, M. P.; FERNANDEZ, O.; LEYVA, L.; CAMPANELLA, L.; VASCONCELOS, C. F.; ALVARENGA, M.; PAPAIS ALVARENGA, R. M. The HLA DRB1*03:01 allele is associated with NMO regardless of the NMO-IgG *status* in Brazilian patients from Rio de Janeiro. *Journal of Neuroimmunology*, [s. l.], v. 310, p. 1-7, 2017.

ASSIS, S.G.; AVANCI, J.Q.; SERPELONI, F. Adolescence in public health - Revisiting 25 years of publications. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 4831-4842, 2020.

BABA, T.; NAKASHIMA, I.; KANBAYASHI, T.; KONNO, M.; TAKAHASHI, T.; FUJIHARA, K.; MISU, T.; TAKEDA, A.; SHIGA, Y.; OGAWA, H.; ITOYAMA, Y. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol*, [s. l.], v. 256, n. 2, p. 287-288, 2009.

BAGHBANIAN, S.M.; SAHRAIAN, M.A.; MOGHADASI, A.N.; ASGARI, N. Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Series from Iran. *Iranian Journal of Child Neurology*, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 117-124, 2019.

BANWELL, B.; TENEMBAUM, S.; LENNON, V.A.; URSELL, E.; KENNEDY, J.; BAROR, A.; WEINSHENKER, B.G.; LUCCHINETTI, C.F.; PITTOCK, S.J. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 344-352, 2008.

BICHUETTI, D.B.; FRAGOMENI, M.O.; SOUZA, N.A.; OLIVEIRA, E.M.L. Seasonality of 278 neuromyelitis optica relapses in a Brazilian cohort. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 73, n. 2, p. 177-178, 2015.

BICHUETTI, D.B.; OLIVEIRA, E. M. L. de; SOUZA, N. A. de; TINTORÉ, M.; GABBAI, A. A. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 71, n. 5, p. 275-279, 2013.

BOESEN, M.S.; MAGYARI, M.; KOCH-HENRIKSEN, N.; THYGESEN, L.C.; BORN, A.P.; ULDALL, P.V.; BLINKENBERG, M. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977-2015: a nationwide population-based incidence study. *Multiple Sclerosis Journal*, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 1077-1086, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Nacionais para a Atenção Integral à Saúde de Adolescentes e Jovens na Promoção, Proteção e Recuperação da Saúde*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Marco legal: saúde, um direito de adolescentes*. Brasília, DF: Editora MS, 2005.

CABRERA-GÓMEZ, J. A.; BONNAN, M.; GONZÁLEZ-QUEVEDO, A.; SAIZ-HINAREJOS, A.; MARIGNIER, R.; OLINDO, S.; GRAUS, F.; SMADJA, D. *et al.* Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Multiple Sclerosis*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 828-833, 2009.

CAMERA, V.; MESSINA, S.; ELHADD, K.T.; SANPERA-IGLESIAS, J.; MARIANO, R.; HACHEN, Y.; DOBSON, R.; MELETTI, S.; WASSMER, E.; LIM, M.J. *et al.* Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 101-111, 2022.

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

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

CHITNIS, T.; NESS, J.; KRUPP, L.; WAUBANT, E.; HUNT, T.; OLSEN, C. S.; RODRIGUEZ, M.; LOTZE, T.; GORMAN, M.; BENSON, L.; BELMAN, A. *et al.* Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*, [S.I.], v. 86, n. 3, p. 245-252, 2016.

CHRISTY, A. So Dramatic They Could Never Be Overlooked: History of Pediatric Neuromyelitis Optica. *Pediatric Neurology*, [s. I.], v. 96, p. 3-6, 2019.

COLLONGUES, N.; MARIGNIER, R.; ZÉPHIR, H.; PAPEIX, C.; FONTAINE, B.; BLANC, F.; RODRIGUEZ, D.; FLEURY, M.; VUKUSIC, S.; PELLETIER, J. *et al.* Long-term *follow-up* of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*, [S.I.], v. 75, n. 13, p. 1183-1189, 2010.

DAHAN, A.; BRILOT, F.; LEVENTER, R.; KORNBERG, A.J.; DALE, R.C.; YIU, E.M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-Aquaporin 4 Channel Immunoglobulin in an Australian Pediatric Demyelination Cohort. *Journal of Child Neurology*, [S.I.], v. 35, n. 4, p. 291-296, 2020.

DALE, G.H.; SVENDSEN, K.B.; GJELSTRUP, M.C.; CHRISTENSEN, T.; HOUEN, G.; NIELSEN, E.; BEK, T.; PETERSEN, T. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. I.], v. 137, n. 6, p. 582-588, 2018.

DE SEZE, J.; LEBRUN, C.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; CHATEL, M.; VERMERSCH, P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, [s. I.], v. 9, p. 521-525, 2003.

DUTRA, B.G.; DA ROCHA, A.J.; NUNES, R.H.; MAIA, A.C.M. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radiographics*, [S.I.], v. 38, n. 1, p. 169-193, 2018.

FRAGOMENI, M. de O.; BICHUETTI, D.B.; OLIVEIRA, E.M.L. Pediatric-onset multiple sclerosis in Brazilian patients: Clinical features, treatment response and comparison to pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. I.], v. 25, p. 138-142, 2018.

FRAGOSO, Y.D.; FERREIRA, M.L.B.; OLIVEIRA, E.M.L.; DOMINGUES, R.B.; RIBEIRO, T.A.G.J.; BROOKS, J.B.B.; CLAUDINO, R.; NETTO, J.M.K. *et al.* Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence. *Pediatric Neurology*, [s. I.], v. 50, n. 1, p. 66-68, 2014.

FRAGOSO, Y.D.; SOUSA, N.A.C.; ALVES-LEON, S.V.; DIAS, R.M.; PIMENTEL, M.L.V.; GOMES, S.; GONCALVES, M.V.M.; STELLA, C.V. *et al.* Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], v. 27, p. 392-396, 2019.

FREITAS, M.C.N.B. *Frequência da positividade do anticorpo anti-AQP4 pelo método ELISA em pacientes com síndromes do complexo da neuromielite óptica em hospital de reabilitação*. 2014. Tese (Doutorado em Neurologia) - Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

FUKUDA, T.G.; KELLY, B.; AZEVEDO, G.; OLIVEIRA, M.S.; NETO, V.A.M.; FUKUDA, J.S. Doença do Espectro Neuromielite Óptica (DENMO). *Revista Científica HSI*, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 70-77, 2019.

GALINDO, L.M.; MORENTÍN, A.L.M. de; ROYO, V.P.; IÑIGUEZ, J.P.G.; MARCO, S.S.; LÓPEZ-PISÓN, J.; PEÑA-SEGURA, J.L. Optic neuritis in paediatric patients: Experience over 27 years and a management protocol. *Neurologia*, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 253-261, 2021.

GOMBOLAY, G.Y.; CHITNIS, T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, [s. l.], v. 20, n. 6, 2018.

GUDBJORNSSON, B.T.; HARALDSSON, Á.; EINARSDÓTTIR, H.; THORARENSEN, Ó. Nationwide incidence of acquired central nervous system demyelination in Icelandic children. *Pediatric Neurology*, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 503-507, 2015.

GUIMARÃES, M.P.M. *Biomarcadores na mielite transversa aguda idiopática em pacientes do Rio de Janeiro*. Tese (Doutorado em Neurologia) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

HACOHEN, Y.; MANKAD, K.; CHONG, W.K.; BARKHOF, F.; VINCENT, A.; LIM, M.; WASSMER, E.; CICCARELLI, O.; HEMINGWAY, C. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology*, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 269-278, 2017.

HUPPKE, P.; BLÜTHNER, M.; BAUER, O.; STARK, W.; REINHARDT, K.; HUPPKE, B.; GÄRTNER, J. Neuromyelitis optica and NMO-IgG in European pediatric patients. *Neurology*, [s. l.], v. 75, n. 19, p. 1740-1744, nov. 2010.

JARIUS, S.; ABOUL-ENEIN, F.; WATERS, P.; KUENZ, B.; HAUSER, A.; BERGER, T.; LANG, W.; REINDL, M.; VINCENT, A.; KRISTOFERITSCH, W. Antibody to AQP4 in the long term course of neuromyelitis optica. *Brain*, [s. l.], v. 131, p. 3072-3080, 2008.

JARIUS, S.; FRANCIOTTA, D.; PAUL, F.; BERGAMASCHI, R.; ROMMER, P.S.; RUPRECHT, K.; RINGELSTEIN, M.; AKTAS, O.; KRISTOFERITSCH, W.; WILDEMANN, B. Testing for antibodies to human AQP4 by ELISA: sensitivity, specificity and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci*, [s. l.], v. 320, p. 32-37, 2012a.

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

JARIUS, S.; WILDEMANN, B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 10, n. 1, 2013.

JAUHARU, P.; SAHU, J.K.; SANKHYAN, N.; SINGHI, P.; VYAS, S. Intractable vomiting antecedent to optic neuritis: an early clinical clue to neuromyelitis optica. *J Child Neurol*, [s. l.], v. 28, p. 1351-1352, 2013.

JEFFERY, A.R.; BUNCIC, J.R. Pediatric Devic's neuromyelitis optica. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 223-229, 1996.

JUNIOR, D.; SANTOS, S.; PALOMARES, N. B.; NORMANDO, D.; CARDOSO, C.; QUINTÃO, A. Raça versus etnia: diferenciar para melhor aplicar. *Dental Press Journal of Orthodontics*, [S.l.], v. 121, n. 3, 2010.

KANIKANNAN, M.A.; AREPAREDDY, P.K.; MATHUKUMALLI, N.L.; KANDADAI, R.M.; JABEEN, A.S.; BORGOHAIN, R. Validation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of South Indian patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], v. 35, p. 164-169, 2019.

KISHK, N.A.; ABDELFAHATTAH, W.; SHALABY, N.M.; SHEHATA, H.S.; HASSAN, A.; HEGAZY, M.I.; ABOKRYSHA, N.T.; ABDELLATIF, D.; SHAWKY, S.M. *et al.* The aquaporin4-IgG *status* and how it affects the clinical features and treatment response in NMOSD patients in Egypt. *BMC Neurology*, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021.

KISSANI, N.; CHERKAOUI RHAZOUANI, O.; BERRHOUTE, L.; CHRAA, M.; LOUHAB, N. An update on epidemiology, diagnosis & management of NMO-SD in the tertiary neurology department of Marrakech (Morocco). *Revue Neurologique*, [s.l.], v. 177, n. 1-2, p. 80-84, 2021.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability *status* scale (EDSS). *Neurology*, [s. l.], v. 33, n. 11, p. 1444-1452, 1983.

KLATCHOIAN, D.A. Confiabilidade da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida *Pediatric Quality of Life Inventory* versão 4.0 (PedsQL 4.0). 2007. 76 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

LECHNER, C.; BREU, M.; WENDEL, E.M.; KORNEK, B.; SCHANDA, K.; BAUMANN, M.; REINDL, M.; ROSTÁSY, K. Epidemiology of pediatric NMOSD in Germany and Austria. *Frontiers in Neurology*, [s. l.], v. 11, p. 415, 2020.

LENNON, P.V.A.; WINGERCHUK, D.M.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, B.G. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, [s. l.], v. 364, n. 9451, p. 2106-2112, 2004.

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

LEVY, M.; BIRNBAUM, J.; KERR, D. Finding NMO: Neuromyelitis optica in children. *Neurology*, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 334-335, 2008.

LI, C.; WANG, J.; SUN, X.; LI, R.; CHANG, Y.; WANG, Y.; ZHONG, X.; KERMODE, A. G.; MAO, Z.; QIU, W. The current situation of diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: Experience with 461 cases from a single centre in South China. *Journal of Neuroimmunology*, [s. l.], v. 353, 2021.

LOTZE, T.E.; NORTHROP, J.L.; HUTTON, G.J.; ROSS, B.; SCHIFFMAN, J.S.; HUNTER, J.V. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics*, [s. l.], v. 122, n. 5, 2008.

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

LUCCHINETTI, C.F.; MANDLER, R.N.; MCGAVERN, D.; BRUCK, W.; GLEICH, G.; RANSOHOFF, R.M.; TREBST, C.; WEINSHENKER, B. *et al.* A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, [s. l.], v. 125, p. 1450-1461, 2002.

MANDLER, R.N.; DAVIS, L.E.; JEFFERY, D.R.; KORNFELD, M. Devic's neuromyelitis optica: A clinicopathological study of 8 patients. *Annals of Neurology*, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 162-168, 1993.

MARIGNIER, R.; BERNARD-VALNET, R.; GIRAUDON, P.; COLLONGUES, N.; PAPEIX, C.; ZÉPHIR, H.; CAVILLON, V.; ROGEMOND, V.; CASEY, R. *et al.* Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*, [s. l.], v. 80, n. 24, p. 2194-2200, 2013.

MATIELLO, M.; LENNON, V.A.; JACOB, A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WINGERCHUK, D.M.; WEINSHENKER, B.G. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*, [s. l.], v. 70, n. 23, p. 2197-2200, 2008.

MCKEON, A.; LENNON, V.A.; LOTZE, T.; TENENBAUM, S.; NESS, J.M.; RENSEL, M.; KUNTZ, N.L.; FRYER, J.P.; HOMBURGER, H.; HUNTER, J. *et al.* CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 93-100, 2008.

MISU, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*, [s. l.], v. 65, n. 9, p. 1479-82, 2005.

MORI, M.; KUWABARA, S.; PAUL, F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 555-556, 2018.

MUSUBIRE, A.K.; DERDELINCKX, J.; REYNDERS, T.; MEYA, D.B.; BOHJANEN, P.R.; CRAS, P.; WILLEKENS, B. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Africa: A Systematic Review. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [s. l.], v. 8, n. 6, 2021.

NETRAVATHI, M.; HARI_KRISHNA, B.; MAYA, B.; GANARAJA, V.H.; SHWETHA, P.; ANITA, M.; NITISH, L.K.; NALINI, A.; YADAV, R.; PAL, P.K.; SATISHCHANDRA, P. Clinical, neuroimaging and therapeutic response in AQP4-positive NMO patients from India. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], v. 30, p. 85-93, 2019.

NYTROVÁ, P. History of neuromyelitis optica spectrum disorders, development of the diagnostic criteria. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, [s. l.], v. 83, n. 116, p. 5-110, 2020.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [s. l.], v. 372, 2021.

PAOLILO, R.B.; DA PAZ, J.A.; APÓSTOLOS-PEREIRA, S.L.; RIMKUS, C.M.; CALLEGARO, D.; SATO, D.K. Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis optica spectrum disorders cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], v. 56, 2021.

PAOLILO, R.B.; HACOEN, Y.; YAZBECK, E.; ARMANGUE, T.; BRUIJSTENS, A.; LECHNER, C.; APOSTOLOS-PEREIRA, S.L.; MARTYNENKO, Y. *et al.* Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [S.l.], v. 7, n. 5, 2020.

PAPAIIS-ALVARENGA, R.M.; ALVES, S.V.; SANTOS, C.M.M.; TILBERY, C.P. Esclerose múltipla (EM): apresentação de projeto de pesquisa para análise do perfil clínico e evolutivo da EM no Brasil - Projeto Atlântico Sul - 1995/1996: grupo de imunologia. *Revista Brasileira de Neurologia*, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 51-9, 1995.

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

PAPAIIS-ALVARENGA, R.M.; MIRANDA-SANTOS, C.M.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DE ALMEIDA, A.M.V.; OLIVEIRA, S.; BASILIO DE OLIVEIRA, C.A.; ALVARENGA, H.; POSER, C.M. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 429-435, 2002.

PAPAIIS-ALVARENGA, R.M.; VASCONCELOS, C.C.F.; ALVES-LEON, S.V.; BATISTA, E.; SANTOS, C.M.M.; CAMARGO, S.M.G.G.; GODOY, M. *et al.* The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: A 10-year follow-up of the South Atlantic Project. *Multiple Sclerosis Journal*, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 374-381, 2014.

PAPAI-ALVARENGA, R. M.; VASCONCELOS, C. C. F.; CARRA, A.; DE CASTILLO, I. S.; FLORENTIN, S.; DE BEDOYA, F. H. D.; MANDLER, R.; DE SIervi, L. C.; PIMENTEL, M. L. V.; ALVARENGA, M. P.; ALVARENGA, M. P.; GRZESIUK, A. K.; PEREIRA, A. B. C. G.; NETO, A. P. G.; VELASQUEZ, C.; SOUBLETTE, C.; FLEITAS, C. V.; DINIZ, D. S.; ARMAS, E.; THULER, L. C. S. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: A descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 10, n. 7, 2015.

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

PINTO, S.C.C.; VASCONCELOS, C.C.F.; AURENÇÃO, J.C.K.; ALVARENGA, M.P.; CAMARGO, S.M.G.G.; THULER, L.C.S.; ALVARENGA, R.P. Pediatric Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro: Secondary Progression and Disability. *Pediatric Neurology*, [s. l.], v. 94, p. 48–54, 2019.

PITTOCK, S.J.; WEINSHENKER, B.G.; LUCCHINETTI, C.F.; WINGERCHUK, D.M.; CORBOY, J.R.; LENNON, V.A. Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression. *Arch Neurol*, [s. l.], v. 63, 2006.

R CORE TEAM. *R: a language and environment for statistical computing*. Versão 4.0.3. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 08 fev. 2023.

ROEMER, S.F.; PARISI, J. E.; LENNON, V.A.; BENARROCH, E.E.; LASSMANN, H.; BRUCK, W.; MANDLER, R.N.; WEINSHENKER, B.G.; PITTOCK, S.J. *et al.* Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*, [s. l.], v. 130, n. 5, p. 1194-1205, 2007.

SCOTT, T.F.; FROHMAN, E.M.; DE SEZE, J.; GRONSETH, G.S.; WEINSHENKER, B.G. Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, [s. l.], v. 77, n. 24, p. 2128-2134, 2011.

SEDREZ, E. S.; MONTEIRO, J.K. Pain assessment in pediatrics. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 73, n. 4, p. e20190109, 2020.

SINCLAIR, C., KIRK, J., HERRON, B., FITZGERALD, U., MCQUAID, S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathologica*, [s. l.], v. 113, n. 2, p. 187-194, 2007.

SOARES, B.P. *Rituximabe e ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla: uma revisão sistemática*. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - UniCEUB, Brasília.

STRIANO, P.; SARTORI, S.; COLLONGUES, N.; YEH, E.A.; TENEMBAUM, S. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*, [s. l.], v. 8, 2020.

TARHAN, B.; REMPE, T.; RAHMAN, S.; RODRIGUEZ, E.; SLADKY, J.; TUNA, I.S.; REES, J. A Comparison of Pediatric- and Adult-Onset Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Review of Clinical and Radiographic Characteristics. *Journal of Child Neurology*, [s. l.], v. 37, n. 8-9, p. 727-737, ago./set. 2022.

TENEMBAUM, S.N. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clinics of North America, Philadelphia*, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 229-250, 2017.

TENEMBAUM, S.; CHITNIS, T.; NAKASHIMA, I.; COLLONGUES, N.; MCKEON, A.; LEVY, M.; ROSTASY, K. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*, [s. l.], v. 87, n. 9 Suppl 2, p. S59-S66, 2016.

TENEMBAUM, S.; YEH, E.A. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*, [s. l.], v. 8, 2020.

TILLEMA, J.M.; MCKEON, A. The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *Journal of Child Neurology*, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1437-1447, 2012.

THONGMEE, W.; NARONGKHANANUKUL, C.; PADUNGKIATSAGUL, T.; JINDAHRA, P.; VANIKIETI, K. Comparison of early- and late-onset NMOSD-related optic neuritis in Thai patients: clinical characteristics and long-term visual outcomes. *Clinical Ophthalmology*, [s. l.], v. 15, p. 419-429, 2021.

VERKMAN, A.S. More than just water channels: Unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of Cell Science*, [s. l.], v. 118, n. 15, p. 3225-3232, 2005.

VERKMAN, A.S.; RATELADE, J.; ROSSI, A.; ZHANG, H.; TRADTRANTIP, L. Aquaporin-4: Orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacologica Sinica*, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 702-710, 2011.

WINGERCHUK, D.M.; BANWELL, B.; BENNETT, J.L.; CABRE, P.; CARROLL, W.; CHITNIS, T.; DE SEZE, J.; FUJIHARA, K.; GREENBERG, B.; JACOB, A. *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 177-189, 2015.

WINGERCHUK, D.M.; HOGANCAMP, W.F.; O'BRIEN, P.C.; WEINSHENKER, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, [s. l.], v. 53, n. 5, p. 1107-1114, 1999.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, [s. l.], v. 66, 2006.

YAMAGUCHI, Y.; TORISU, H.; KIRA, R.; ISHIZAKI, Y.; SAKAI, Y.; SANEFUJI, M.; ICHIYAMA, T.; OKA, A.; KISHI, T.; KIMURA, S.; KUBOTA, M. *et al.* A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*, [s. l.], v. 87, n. 19, p. 2006-2015, 2016.

YOON, H.H.; PARK, J.Y.; KIM, S.Y.; LEE, N.M.; YI, D.Y.; YUN, S.W.; LIM, I.S.; CHAE, S.A. Epidemiology of demyelinating diseases in Korean pediatric patients. *Journal of Child Neurology*, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 141-147, 2021.

YU, J.; YAN, S.; NIU, P.; TENG, J. Relatively Early and Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Central China: Clinical Characteristics and Prognostic Features. *Frontiers in Neurology*, [s. l.], v. 13, 2022.

ZHANG, Z.; ZHOU, H.; LIU, X.; LIU, L.; SHU, S.; FANG, F. Identification of the clinical and neuroimaging characteristics in children with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series. *Translational Pediatrics*, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 2459-2466, 2021.

ZEKERIDOU, A.; LENNON, V.A. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. e110, 2015.

ZHOU, Y.; ZHONG, X.; Shu, Y.; CUI, C.; WANG, J.; WANG, Y.; LI, X.; CHEN, Z.; PENG, L.; KERMODE, A.; QIU, W. Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, [s. l.], v. 28, p. 213-220, 2019.

APÊNDICE A - Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Neurologia

THE USE OF RITUXIMAB IN CHILD WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS

Airão, A.R.¹; NERI, V.C.¹; ALVARENGA, M.P.¹; Alvarenga, R.M.P.¹

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/ UNIRIO - RJ

ana.airao@unirio.br ana.airao@outlook.com

EVENTO ONLINE
2021
XXIX
CONGRESSO
BRASILEIRO DE
NEUROLOGIA
03 A 07 DE FEVEREIRO

CASE REPORT

M.P.D., 4-year-old female of Afrodescendant descent presented with transverse myelitis and tetraparesis in 2011. She experienced spontaneous recovery and her cranial MRI was normal. In 2012, she had an outbreak with tetraparesis and bilateral amaurosis, which was treated with pulse therapy and immunoglobulin, resulting in partial motor and visual recovery. She was discharged with a regular prescription of corticosteroid therapy (CTC). In August 2013, she presented with bilateral vision loss, without motor or sensory worsening. After pulse therapy, she regained vision in her left eye. She was identified as AQP4 IgG positive and was treated with Azathioprine (AZA) and regular CTC. After 4 months, she had difficulty walking and underwent pulse therapy with recovery. She was adjusted to the maximum dose of AZA. In 2014, she had an episode of myelitis that improved with pulse therapy. In 2016, she presented with loss of vision and paraplegia, and underwent pulse therapy, immunoglobulin, and plasma exchange, resulting in the recovery of vision in her left eye and gait, although with significant paraparesis. AZA was discontinued, CTC was maintained, and the use of rituximab (RTX) was indicated. Continuous CTC resulted in a cushingoid appearance, short stature, cardiac hypertrophy, and ocular hypertension. In 2018, she started using RTX, and since then she has had no new outbreaks and no significant clinical complications. CTC was gradually discontinued with a reversal of cardiovascular changes and normalization of intraocular pressure.

DISCUSSION

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are demyelinating inflammatory diseases of the central nervous system, with autoimmune origin. The NMOSD approach includes treating outbreaks, preventing relapses, and monitoring adverse effects. Treatment in children is based on uncontrolled trials, series or case reports, and the use of monoclonal antibodies is not routine. The case concerns a patient who opened the condition at 3 y 6 m old with several relapses in the following years, without response to the AZA/CTC association. The use of regular, continuous CTC prevented further relapses, but had serious side effects. The use of RTX led to an improvement in quality of life and stabilization of the condition, with no significant adverse effects so far, but the drug is not accredited in the public network for use in NMOSD, which makes its use difficult.

CONCLUSION

We highlight the importance of using monoclonal antibodies, especially in patients who are using prolonged CTC. It is crucial to monitor long-term prognosis and side effects in a greater number of pediatric patients.

Clinical event	Year	Syndrome	Treatment
1	2011 february	myelitis	Acute phase pain medication
2	2012 march	ON + myelitis	pulse therapy (methylprednisolona) immunoglobulin pulse therapy
3	2013 august	ON	pulse therapy
4	2013 december	myelitis	pulse therapy
5	2014 february	myelitis	pulse therapy
6	2016 december	ON myelitis	pulse therapy, immunoglobulin and plasma exchange

2018/ april : started rituximab (375 mg / m² weekly for 4 weeks, followed by infusions every six months)

Figure: clinical events and treatment

REFERENCES

- Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. Current treatment options in neurology. 2018 Jun 1;20(6):19.
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, Rodriguez M, Loize T, Gorman M, Benson L, Belman A. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. Neurology. 2016 Jan 19;86(3):245-52.

APÊNDICE B - Tabela da coorte NMO com classificação pelos critérios Wingerchuk e colaboradores (2015)

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compatível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
1	sim		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
2	sim	sim							positivo
3	sim	sim							positivo
4	sim	sim							positivo
5	sim		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
6	sim	sim							positivo
7	sim	sim							positivo
8	sim		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
9	sim	sim							positivo
10	sim		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
11	sim		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
13	sim		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
12	sim	sim							positivo
14	sim		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
15	sim		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
18	sim		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
17	sim		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
16	sim	sim							positivo
22	sim		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
19	sim		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
20	sim	sim							positivo
21	sim	sim							positivo

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compapível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
23	sim		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
28	sim		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
25	sim		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
24	sim	sim							positivo
26	sim	sim							positivo
27	sim	sim							positivo
30	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
29	não	sim							positivo
31	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
34	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
32	não	sim							positivo
33	não	sim							positivo
38	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
37	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
35	não	sim							positivo
36	não	sim							positivo
40	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
39	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
42	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
41	não	sim							positivo
48	não		nao realizado	sim	NO	sim	sim	sim	nao realizado
44	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
43	não	sim							positivo

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compatível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
45	não	sim							positivo
46	não	sim							positivo
47	não	sim							positivo
49	não	sim							positivo
52	não		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
53	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
50	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
51	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
54	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
55	não	sim							positivo
56	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
57	não	sim							positivo
58	não	sim							positivo
59	não	sim							positivo
61	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
60	não	sim							positivo
62	não	sim							positivo
63	não	sim							positivo
64	não	sim							positivo
65	não	sim							positivo
66	não	sim							positivo
67	não	sim							positivo
69	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
68	não	sim							positivo
70	não	sim							positivo

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compatível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
71	não	sim							positivo
72	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
73	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
74	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
75	não	sim							positivo
77	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
78	não		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
76	não	sim							positivo
79	não	sim							positivo
81	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
80	não	sim							positivo
82	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
83	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
84	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
85	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
88	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
86	não	sim							positivo
87	não	sim							positivo
89	não	sim							positivo
90	não	sim							positivo
92	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
93	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
91	não	sim							positivo

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compatível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
97	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
94	não	sim							positivo
95	não	sim							positivo
96	não	sim							positivo
98	não	sim							positivo
99	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
100	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
101	não	sim							positivo
102	não	sim							positivo
104	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
106	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
103	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
105	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
109	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
107	não	sim							positivo
108	não	sim							positivo
110	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
111	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
113	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
112	não	sim							positivo
114	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
115	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compapível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
117	não		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
116	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
118	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
119	não	sim							positivo
120	não	sim							positivo
121	não	sim							positivo
122	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
124	não		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
123	não	sim							positivo
125	não	sim							positivo
126	não	sim							positivo
127	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
128	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
129	não	sim							positivo
130	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
131	não	sim							positivo
132	não	sim							positivo
134	não		negativo	sim	NOB	sim	sim	sim	negativo
133	não	sim							positivo
135	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
136	não	sim							positivo
137	não		negativo	sim	NOU	sim	sim	sim	negativo
138	não		nao realizado	sim	NOB	sim	sim	sim	nao realizado
139	não		nao	sim	NOU	sim	sim	sim	nao

Paciente	pediatric	critério 2015 com AQP4 +	critérios 2015 com AQP4 ausente	Ao menos 2 características centrais	NO ou LEMT ou Síndrome de área postrema	Disseminação no espaço	RM compatível	exclusão de outros diagnósticos	Anticorpos AQP4
			realizado						realizado
140	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado
141	não		nao realizado	sim	NOU	sim	sim	sim	nao realizado

ANEXO A - Escala do *Medical Research Council* (MRC)

Escala MRC	
0	Paralisia Completa
1	Mínima contração
2	Ausência de movimentos ativos contra gravidade
3	Contração fraca contra a gravidade
4	Movimento ativo contra a gravidade e resistência
5	Força normal

ANEXO B - Escala Expandida do Estado de Incapacidade

ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE-EDSS

Uma vez classificados todos os FS, utilizamos estes índices para o cálculo do EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), que reflete o estado atual da deficiência do paciente com EM mostrando até que ponto as sequelas da doença afetaram sua função.

- 0.0 - Exame neurológico normal (FS grau 0).
- 1.0 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS (1 FS 1).
- 1.5 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS, excluindo função cerebral grau 1 (mais de 1 FS 1).
- 2.0 - Deficiência mínima em 1 FS (1 FS 2, outros 0 ou 1).
- 2.5 - Deficiência mínima em 2 FS (2 FS 2, outros 0 ou 1).
- 3.0 - Deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3, outros 0 ou 1) ou deficiência leve em 3 ou 4 FS (3 ou 4 FS 2, outros 0 ou 1), embora com marcha livre.
- 3.5 - Marcha livre mas com deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3) e 1 ou 2 FS 2, ou 2 FS 3, ou 5 FS 2 (outros 0 ou 1).
- 4.0 - Marcha livre sem órtese, independente, por 12 h/dia apesar de deficiência relativamente severa de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores excedendo os limites dos passos anteriores, capaz de andar sem auxílio e sem descanso por 500 metros.
- 4.5 - Marcha livre sem auxílio durante grande parte do dia, capaz de trabalhar o dia todo, pode, no entanto, ter alguma limitação para atividade livre ou requerer mínima assistência; caracterizado por deficiência relativamente severa consistindo de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores e marcha livre por 300 metros.
- 5.0 - Marcha livre por 200 metros; deficiência severa atrapalhando as atividades diárias; geralmente 1 FS 5 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores.
- 5.5 - Marcha livre por 100 metros; deficiência severa para impedir as Atividades de Vida Diária (AVD), (1 FS 5, outros 0 ou 1).
- 6.0 - Auxílio intermitente ou unilateral (bengala, muleta, aparelho tutor, órtese) necessário para andar 100 metros com ou sem descansar (+ de 2 FS 3).
- 6.5 - Auxílio bilateral constante para andar 20 metros (+ de 2 FS 3).
- 7.0 - Incapaz de andar 5 metros mesmo com auxílio, necessita de cadeira-de-rodas (CR) comum e faz transferência sozinho, toca a CR por 12 h/dia (= de 1 FS 4; muito raramente só 1 FS 5).
- 7.5 - Incapaz de andar mais que poucos passos, restrito à CR, pode precisar de auxílio para transferência, toca a CR, mas não pode se manter na CR comum o dia todo. Pode necessitar de CR motorizada (+ de 1 FS 4+).
- 8.0 - Essencialmente restrito ao leito ou CR, pode ficar na CR boa parte do dia, mantém muitos cuidados pessoais, geralmente tem o uso efetivo dos membros superiores (FS 4 em muitos sistemas).
- 8.5 - Restrito ao leito boa parte do dia, tem alguma função de membros superiores; mantém alguns cuidados pessoais (FS 4 em vários sistemas).
- 9.0 - Dependente no leito; pode se comunicar e se alimentar (FS 4 na maioria).
- 9.5 - Totalmente dependente no leito, incapaz de deglutir ou se alimentar (todos os FS 4 ou 5).
- 10 - Morte por Esclerose Múltipla.

ANEXO C - Escala de Disfunção do Nervo Óptico e da Medula

ESCALA DE DISFUNÇÃO DO NERVO ÓPTICO E DA MEDULA
Wingerchuk e cols. (1999)

1 - Função visual:

- 0 - Normal
- 1 - Escotoma com acuidade visual corrigida melhor que 20\30
- 2 - Acuidade visual entre 20\30 e 20\59
- 3 - Acuidade visual de 20\60 a 20\199
- 4 - Acuidade visual entre 20/200 e 20/800
- 5 - Conta dedos apenas
- 6 - Percepção de luz apenas
- 7 - Sem percepção de luz
- 8 - Desconhecido

2 - Função motora:

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais (hiperreflexia, sinal de Babinsky) sem déficit funcional
- 2 - Fraqueza leve (MRC grau 5- ou 4+) em 1 ou mais membros
- 3 - Fraqueza moderada (MRC grau 3 ou 4) em 1 ou mais membros
- 4 - Fraqueza grave (MRC grau 2) em 1 ou mais membros
- 5 - Algum músculo plégico (MRC grau 0 ou 1) em 1 ou mais membros
- 6 - Plegia de todos os músculos (MRC grau 0 ou 1) em 1 ou mais membros
- 7 - Desconhecido

3 - Função sensitiva:

- 0 - Normal
- 1 - Leve diminuição da vibratória
- 2 - Leve diminuição no tato/dor/propriocepção ou moderada diminuição da vibratória
- 3 - Moderada diminuição no tato/dor/propriocepção ou perda da sensibilidade vibratória
- 4 - Perda de todas as modalidades sensitivas
- 5 - Desconhecido

4 - Função esfinteriana:

- 0 - Normal
- 1 - Urgência ou hesitação urinária leve, constipação
- 2 - Urgência ou hesitação urinária moderada, ou retenção vesical ou fecal, incontinência urinária infrequente (menos que 1 vez por semana)
- 3 - Frequente incontinência ou retenção necessitando de cateterismo vesical intermitente ou assistência manual para defecar
- 4 - Cateter vesical de demora ou ausência de controle esfinteriano
- 5 - Desconhecido

ANEXO D - Critérios propostos para mielite transversa por Scott, Kassab e Singh (2005)

A	B	C
Critérios do Grupo de Trabalho do Consórcio para MTA idiopática (5)	Critérios propostos para ACTM (1, 4)	Critérios propostos para APTM (4)
Disfunção sensitiva, motora ou autonômica atribuível à medula espinal	Fraqueza simétrica moderada ou grave e disfunção autonômica (bexiga) atribuível à medula espinal	Disfunção sensitiva e ou motora leve atribuível à medula espinal, bilateral ou unilateral; quando déficits graves estão presentes, assimetria marcada é observada
Sinais e ou sintomas bilaterais (não necessariamente simétricos), nível sensitivo claramente definido	Nível sensitivo simétrico	Sinais ou sintomas sensitivos atribuíveis a um nível sensitivo ou hemi-nível ou lesão de RM típica de mielite
Exclusão de outras formas de doença desmielinizante (por exemplo, sem lesões cerebrais sugestivas de EM, considerar: testes sorológicos infecciosos e de autoimunidade, potenciais evocados, etc.)	O mesmo	O mesmo
Inflamação da medula espinal demonstrada por pleocitose no LCR ou índice de IgG elevado ou RM com gadolínio	Evidência de inflamação no LCR ou na RM da medula espinal pode ou não estar presente	Evidência de inflamação no LCR ou na RM da medula espinal pode ou não estar presente
Progressão para o nadir entre 4 horas 21 dias	O mesmo	O mesmo

Abreviaturas: ACTM = mielite transversa completa aguda; APTM = mielite transversa parcial aguda; EM = esclerose múltipla; LCR = líquido cefalorraquidiano; MTA = mielite transversa aguda; RM = ressonância magnética; * SCOTT; KASSAB; SINGH, 2005

Fonte: Guimarães (2021).

ANEXO E - Parecer Consubstanciado do CEP-HUGG

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência e prevalência das síndromes do complexo neuromielite óptica no estado do Rio de Janeiro

Pesquisador: Regina Alvarenga

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51203720.4.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.040.083

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Incidência e prevalência das síndromes do complexo neuromielite óptica no estado do Rio de Janeiro".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar a incidência e a prevalência das doenças do espectro neuromielite óptica no estado do Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário: Descrever as principais características clínicas e fatores de risco dos pacientes com síndromes do complexo da neuromielite óptica, incluindo a população pediátrica, no RJ.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos para revisão de prontuários, exceto os relacionados à quebra de confidencialidade. No caso dos pacientes que forem submetidos a coleta de sangue venoso, os riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, são principalmente dor localizada e hematoma.

Benefícios: Maior conhecimento sobre o alcance epidemiológico com a definição de prevalência e incidência pode auxiliar a definir estratégias de ações de saúde para a população, incluindo protocolos para tratamento das NMOSD em populações específicas como a faixa etária pediátrica. Informações sobre a prevalência e a incidência de NMOSD no estado do Rio de Janeiro, podem

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 5.040.083

auxiliar a entendermos o comportamento da doença no nosso meio, fornecendo subsídios para a melhor efetividade de políticas de saúde envolvendo investigação diagnóstica, tratamento e planejamento de custos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A Neuromielite óptica (NMO) é reconhecida atualmente como uma doença distinta da esclerose múltipla (EM), de caráter inflamatório, desmielinizante, de natureza autoimune que afeta principalmente o nervo óptico e a medula. A apresentação primária da NMO é neurite óptica (NO) monocular ou binocular ou mielite transversa extensa (LENT), atingindo 3 ou mais segmentos vertebrais longitudinais, área postrema ou síndrome do tronco encefálico. A atual classificação utiliza o termo doenças do espectro NMO e inclui a presença do anticorpo antiaquaporina 4 em seus critérios. Estudos internacionais descrevem os pacientes como predominantemente do sexo feminino, numa razão maior do que aqueles com EM. Embora existam casos na infância a idade de surgimento da doença é usualmente no final da quarta década de vida e a prevalência de pacientes de raças não-brancas é maior que nas outras doenças desmielinizantes. As características demográficas dos pacientes com NMO no Brasil são semelhantes aos estudos internacionais, mas não existem estudos de prevalência sobre NMOSD na América Latina e especificamente no Brasil. Este trabalho propõe o uso do método da captura-recaptura com base em três fontes de informação, além da contagem bruta de pacientes. Devido tratar-se de doença rara este projeto fará a análise da incidência e prevalência retrospectiva das NMOSD através da revisão retrospectiva de prontuários dos pacientes com diagnóstico registrado nas diversas fontes. O convênio da PPGNeuro /UNIRIO com a Universidade de Limoges viabilizará a análise estatística dos dados por esta instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775		CEP: 22.270-004
Bairro: Tijuca		
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	
Telefone: (21)2264-5317	Fax: (21)2264-5177	E-mail: cephugg@gmail.com

**UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO**



Continuação do Parecer: 5.040.083

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1483401.pdf	23/08/2021 06:26:23		Aceito
Outros	carta_anuencia_ANERJ.pdf	23/08/2021 06:24:51	ANA ROSA AIRÃO BARBOZA	Aceito
Outros	Carta_aceite_HGNI.pdf	10/08/2021 05:44:52	ANA ROSA AIRÃO BARBOZA	Aceito
Outros	carta_aceite_HFL.pdf	10/08/2021 05:44:15	ANA ROSA AIRÃO BARBOZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_revisado_fontes_de_coleta_de_dados.pdf	10/08/2021 05:40:58	ANA ROSA AIRÃO BARBOZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEOUT2020.docx	29/10/2020 05:00:19	Regina Alvarenga	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	29/10/2020 04:41:42	Regina Alvarenga	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 15 de Outubro de 2021

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775

Bairro: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2264-5317

Fax: (21)2264-5177

E-mail: cephugg@gmail.com

ANEXO F - Carta de Anuência do Centro de Estudos do HFL



CARTA DE ANUÊNCIA

Ao Sr. Diretor Geral do Hospital Federal da Lagoa.

Solicito autorização institucional para a realização do projeto de pesquisa intitulado: Incidência e prevalência das síndromes do complexo neuromielite óptica no estado do Rio de Janeiro, a ser desenvolvido como tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (PPGNEURO/UNIRIO)

A pesquisadora se compromete a submeter este projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa em cumprimento das diretrizes estabelecidas na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde (CNS/MS).

Atento que todos os dados coletados durante a realização deste procedimento serão utilizados exclusivamente neste ensaio, ficando tais informações mantidas em absoluto sigilo de acordo com a referida Resolução Federal.

Em tempo, saliento que esta pesquisa contará com a orientação da Prof.^a Dr.^a Regina Maria Papais Alvarenga.

Para isso, será necessário ter acesso a dados administrativos, clínicos e assistenciais, desta Unidade, cujo nome, caso seja devidamente autorizado, constará no relatório final, bem como em futuras publicações na forma de artigo científico.

Por fim, ressaltamos que a pesquisa será iniciada após a apresentação da devida concordância oriunda do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.

Na certeza de contarmos com a colaboração e empenho deste Gabinete de Direção, agradecemos antecipadamente a atenção e estamos a disposição para prestar esclarecimentos que se façam necessários.



Rede
Hospitalar Federal
no Rio de Janeiro
HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA

CARTA DE ANUÊNCIA

Ao Sr. Diretor Geral do Hospital Federal da Lagoa.

Solicitamos autorização institucional para a realização do projeto de pesquisa na área de
Enfermagem () Farmácia (X) Medicina () Outros

Intitulada de Incidência e prevalência das síndromes
do complexo da neuromielite óptica no estado do RS.

ligado à Instituição de Ensino/Hospital

UNIRIO

a ser desenvolvida pelo pesquisador

Ana Rosa Azeite Paulozzi

O pesquisador se compromete a submeter este projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa
em cumprimento das diretrizes estabelecidas na resolução 466/12 do Conselho Nacional
de Saúde, do Ministério da Saúde (CNS/MS).

Atentamos que todos os dados coletados durante a realização deste procedimento serão
utilizados exclusivamente neste ensaio, ficando tais informações mantidas em absoluto
sigilo de acordo com a referida Resolução Federal.

Em tempo, salientamos que esta pesquisa contará com a orientação do Prof. Dr(a).

Rigina Maria Papais Alvaranga

e visa alcançar o(s) seguinte(s) objetivo(s):

Determinar incidência e prevalência
das síndromes do complexo da neuro-
mielite óptica no estado do Rio de
Janeiro

Para isso, este discente necessitará ter acesso aos dados administrativos, clínicos e
assistenciais a serem colhidos nesta Unidade, cujo nome, caso seja devidamente
autorizado, constará no relatório final, bem como em futuras publicações na forma de
artigo científico.



Por fim, ressaltamos que a pesquisa terá início após a apresentação da devida concordância oriunda do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP.

Na certeza de contarmos com a colaboração e empenho desse r. Gabinete de Direção, agradecemos antecipadamente a atenção, ficando à disposição para prestar quaisquer outros esclarecimentos que se fizerem necessários.

Rio de Janeiro, 14 de Julho de 2014

REGINA MARIA PAPAI ALVARENGA

Nome completo ANA ROSA MIRÃO BARBOSA
Pesquisador Responsável pelo Projeto

Regina Maria Papai Alvarenga
Dr. Regina Maria Papai Alvarenga
Médica
CRM 52164/4-7

Regina Maria Papai Alvarenga

Nome completo (Neurologia) aut. Danças dermatomizantes

Chefia do Serviço/HFL

Rodrigo R. Vieiralves
Presidente do Centro de Estudos
Hospital Federal da Lagoa

Nome Completo

Dr. Rodrigo Vieiralves

Médico- Presidente do Centro de Estudos

Aprovado ☒ A coordenação de Ensino Responsável, para ciência e providências.

Não aprovado (), pelos motivos abaixo:

Nome completo
Diretor Geral do HFL

Dr. Marcelo Carneiro Caramelo
Coord. Acad. e Ensino
CRM 52.422/4-7