**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS**

ALEXANDRE MARRECO DE OLIVEIRA

**MORTALIDADE DE PACIENTES DO ESPECTRO DE
NEUROMIELITE ÓPTICA**

Ribeirão Preto – SP

2017

ALEXANDRE MARRECO DE OLIVEIRA

**Mortalidade de pacientes do espectro de
neuromielite óptica**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Neurociências e Ciências do Comportamento da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Neurologia Clínica

Área de Concentração: Neurologia / Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira

**Ribeirão Preto – SP
2017**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

de Oliveira, Alexandre Marreco

Mortalidade de pacientes do Espectro de Neuromielite Óptica.

Ribeirão Preto, 2017.

78 p. : il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado Profissional, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia / Neurociências.

Orientador: Barreira, Amilton Antunes.

1. Neuromielite óptica, 2. Doença de Devic, 3. Doenças desmielinizantes

DEDICATÓRIA

*À minha esposa, **Alice**, a quem agradeço pelo amor, paciência e sacrifício e para quem espero retribuir em igual forma e proporção.*

*Aos meus pais, **Carlos e Christina**, que sempre me incentivaram a buscar meus sonhos mesmo que isso os privassem do meu convívio.*

Aos meus Professores e colegas que compartilharam seus conhecimentos para um aprendizado além das páginas dos livros.

Aos pacientes que me permitiram ouvir, tocar e ver suas conquistas e dores para que este conhecimento pudesse ajudar outros.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Alexandre Marreco de Oliveira

Mortalidade de pacientes do Espectro de Neuromielite Óptica.

Dissertação apresentada ao Departamento de
Neurociências e Ciências do Comportamento da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Neurologia Clínica

Área de Concentração: Neurologia / Neurociências

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

RESUMO

de Oliveira, A. M. Mortalidade de pacientes do Espectro de Neuromielite Óptica. 2017. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: a doença do Espectro de Neuromielite Óptica (ENMO) é uma patologia desmielinizante que acomete o sistema nervoso central em regiões ricas de aquaporina 4 (AQP 4), mais densamente localizadas nas vias ópticas e na medula. O reconhecimento de um anticorpo que ataca essa proteína constitui hoje um marcador biológico para o diagnóstico da doença. Ainda assim poucos são os marcadores preditores da evolução da doença. Devido sua elevada mortalidade são necessários novos estudos que possibilitem identificar os pacientes com maior risco de óbito para que estes tenham acompanhamento e cuidados diferenciados em relação aos demais. **Objetivos:** identificar características que sejam preditoras de mortalidade entre os pacientes com diagnóstico de doença do ENMO. **Métodos:** estudo de coorte descritivo e retrospectivo de um grupo de pacientes com diagnóstico de doença do ENMO, com posterior análise transversal dos resultados obtidos entre os grupos sorológicos em relação ao anticorpo anti-AQP 4 e entre os pacientes que foram a óbito. **Resultados:** o grupo de pacientes com doença do ENMO anti-AQP 4 positivo foi composto por 48 pacientes e o grupo ENMO anti-AQP 4 negativo por 32 pacientes. Um dos principais preditores para mortalidade foi a presença da AQP 4 sérica, aumentando o risco de óbito do paciente em 5,5 vezes. Além disso, outros fatores preditores de mortalidade identificados foram sexo masculino, primeiro surto com mielite cervical, maior idade ao primeiro surto, maior EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) após primeiro ano de doença, Índice de IgG elevado, mielite cervical, mielite cervical central, mielite cervical extensa, lesão captante à ressonância magnética (RM) da medula cervical, mielite torácica, mielite torácica central, mielite torácica extensa, lesão captante à ressonância magnética (RM) da medula torácica, mielite torácica com disfunção esfincteriana, síndrome de tronco encefálico e síndrome cerebral com lesões típicas. A principal causa de óbito entre os pacientes foi sepse (80,8%). **Conclusões:** a elevada taxa de mortalidade encontrada (21,7%) reforça a importância de estudos sobre o assunto. O anticorpo

anti-AQP 4 não deve ser utilizado somente como critério diagnóstico, mas também como preditor de mortalidade entre os pacientes com doença de ENMO. Além deste, a mielite torácica central e/ou extensa e/ou com realce ao Gadolínio (Gd) e o comprometimento do tronco encefálico durante um surto da doença são os principais marcadores de risco para o óbito destes pacientes. Sendo a principal causa de óbito a sepse, os pacientes com doença do ENMO exigem maior atenção e cuidados na prevenção e tratamento de doenças infecciosas de modo a refletir na melhoria dos indicadores de mortalidade no ENMO.

Palavras-chave: Neuromielite óptica. Doença do Espectro Neuromielite óptica. Doença de Devic. Doenças desmielinizantes.

ABSTRACT

de Oliveira, A. M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder mortality. 2017.
Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Background: the Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) is a demyelinating central nervous system pathology affecting areas with high expression of aquaporin 4 (AQP 4), more often at optic nerves and spinal cord. Nowadays the search for a antibody targeting such protein is a biological marker for the disease diagnosis. Moreover few predictors are available for the assessment of its prognosis. Because of its high mortality new studies are needed to identify those individuals with higher risk for death in order to provide them with tailored measurements to mitigate those risks. **Objectives:** identify particularities predictors for mortality among NMOSD patients. **Methods:** a descriptive and retrospective study of a group of NMOSD patients, with a further cross-sectional analysis between serologic anti-AQP 4 positive and negative groups and deceased. **Results:** the group positive for the anti-AQP 4 antibody had 48 patients and the group of those negative for the antibody testing had 32 patients. One of the most relevant mortality outcomes was the positivity for the anti-AQP 4 serological test, elevating patient's risk of death in 5.5 times. Furthermore, other mortality associated predictors were male gender, first relapse as cervical myelitis, older age during first relapse, more disability in the first year of disease, high IgG Index, cervical myelitis, central cervical myelitis, extensive cervical myelitis, cervical myelitis with enhancing lesion, thoracic myelitis, central thoracic myelitis, extensive thoracic myelitis, thoracic myelitis with enhancing lesion, thoracic myelitis with sphincter dysfunction, brainstem syndrome and cerebral syndrome with typical lesions. The main cause of death among NMOSD patients was (80.8%). **Conclusions:** the high mortality rate found (21.7%) reassures the relevance for more studies on this subject. The anti-AQP 4 antibody is not only useful as a diagnostic criteria but should also be a mortality predictor among NMOSD patients. Other relevant red flags outcomes are central and/or extensive thoracic myelitis, thoracic myelitis with enhancing lesion and first relapse with brainstem lesion. Due to

sepsis as the main cause of death, NMOSD patients should be carefully attended for prevention and early treatment for infectious disease for a better outcome in such cases.

Key-words: Neuromyelitis optica. Neuromyelitis optica spectrum disorder. Devic's disease. Demyelinating diseases.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
1.1.	HISTÓRIA DA DOENÇA	11
1.2.	IDENTIFICADORES BIOLÓGICOS.....	12
1.3.	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	13
1.4.	EPIDEMIOLOGIA	13
1.5.	MORBIDADE E MORTALIDADE	15
2.	OBJETIVOS	17
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
3.1.	DESENHO DO ESTUDO	18
3.2.	CASUÍSTICA	18
3.3.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	19
3.4.	CRITÉRIOS DE NÃO-INCLUSÃO.....	20
3.5.	PESQUISA ANTI-AQP 4	20
3.6.	VARIÁVEIS ANALISADAS	21
3.7.	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	21
3.8.	APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA	22
4.	RESULTADOS.....	23
4.1.	ANÁLISE DESCRITIVA DAS POPULAÇÕES ESTUDADAS.....	23
4.2.	SEXO.....	23
4.3.	IDADE DO 1º SURTO	24
4.4.	EDSS DO 1º SURTO	25
4.5.	TOPOGRAFIA DO 1º SURTO	25
4.6.	TEMPO ATÉ 2º SURTO.....	27
4.7.	NÚMERO DE SURTOS NO 1º ANO.....	27
4.8.	EDSS APÓS 1º ANO.....	28
4.9.	PROTEINORRAQUIA.....	28
4.10.	BANDAS OLIGOCLONAIS	29
4.11.	ÍNDICE DE IGG	29
4.12.	TEMPO DE DOENÇA	30
4.13.	TOPOGRAFIA DOS SURTOS	30
4.13.1.	NEURITE ÓPTICA	30
4.13.2.	MIELITE	31

4.13.2.1.	MIELITE CERVICAL.....	32
4.13.2.2.	MIELITE TORÁCICA.....	34
4.14.	SÍNDROMES CLÍNICAS.....	35
4.15.	DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA	36
4.16.	TRATAMENTO.....	37
4.16.1.	INÍCIO DO TRATAMENTO.....	37
4.16.2.	PRIMEIRA DROGA	37
4.16.3.	TRATAMENTO ATUAL	37
4.16.4.	FALHA OU INTOLERÂNCIA A DUAS OU MAIS DROGAS.....	39
4.17.	EDSS ATUAL	39
4.18.	COMORBIDADES	39
5.	ÓBITO.....	42
5.1.	ANTI-AQUAPORINA 4	42
5.2.	SEXO.....	42
5.3.	EDSS 1º SURTO	43
5.4.	TOPOGRAFIA 1º SURTO	43
5.4.1.	NEURITE ÓPTICA.....	43
5.4.2.	MIELITE	45
5.4.3.	OUTROS SÍTIOS	46
5.5.	IDADE NO 1º SURTO	47
5.6.	TEMPO ATÉ 2º SURTO	47
5.7.	NÚMERO DE SURTOS NO PRIMEIRO ANO.....	48
5.8.	EDSS APÓS 1º ANO	48
5.9.	ANÁLISE LIQUÓRICA	49
5.10.	EVOLUÇÃO CLÍNICA	49
5.10.1.	NEURITE ÓPTICA.....	49
5.10.3.	MIELITE	50
5.10.3.1.	MIELITE CERVICAL.....	51
5.10.3.2.	MIELITE TORÁCICA.....	53
5.11.	SÍNDROMES CLÍNICAS.....	54
5.12.	DIAGNÓSTICO DE EM.....	55
5.13.	TRATAMENTO.....	56
5.13.1.	TEMPO ATÉ 1ª DROGA	56
5.13.2.	TEMPO ATÉ ÚLTIMA TERAPIA.....	56
5.14.	IDADE AO ÓBITO.....	57
5.15.	TEMPO DE SOBREVIDA	57

5.16.	COMORBIDADES.....	58
5.17.	CAUSAS DE ÓBITO.....	59
6.	DISCUSSÃO	60
6.1.	CASUÍSTICA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	60
6.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	61
6.3.	FATORES DE RISCO PARA O ÓBITO	62
6.4.	MORTALIDADE.....	65
7.	CONCLUSÕES	67
8.	ANEXO A – DESCRIÇÃO POPULACIONAL	69
9.	ANEXO B – PREDITORES DE RISCO PARA O ÓBITO	72
10.	BIBLIOGRAFIA	73

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRIA DA DOENÇA

O espectro neuromielite óptica (ENMO) constitui-se em doença neurológica inflamatória com importante componente desmielinizante. Trata-se de afecção de baixa incidência, inicialmente caracterizada pelo comprometimento do nervo óptico e da medula espinhal (WINGERCHUK, 1999). O termo neuromielite óptica (NMO) foi cunhado em 1894 por Eugène Devic (1858-1930) e seu aluno de doutorado Fernand Gault (1873-1936). Estes foram os primeiros a realizar uma descrição sistematizada da doença (DEVIC, 1894). Em 1907 Peppo Acchioté (1870-1916) propôs pela primeira vez o uso de seu epônimo: '*maladie de Devic*', em português '*doença de Devic*' (JARIUS, 2013).

Ao longo do último século diferentes critérios foram utilizados para o diagnóstico com o consequente reflexo sobre o significado específico da denominação NMO. Alguns critérios excluem pacientes com sintomas recorrentes (KUROIWA, 1975; KUROIWA, 1977; KIRA, 2003), outro excluem um longo intervalo entre mielite e neurite (KUROIWA, 1975; KUROIWA, 1977; KIRA, 2003), outro considera exclusivamente para ou tetraparesia para a caracterização do diagnóstico (O'RIORDAN, 1996), e, ainda outro, mielite incompleta (O'RIORDAN, 1996) ou neurite óptica unilateral (KUROIWA, 1975; KUROIWA, 1977; KIRA, 2003). Embora Devic e Gault terem já relatado que alguns pacientes podiam desenvolver lesões encefálicas sintomáticas, alguns critérios também excluíram pacientes com outros sintomas além de neurite óptica e mielite (WINGERCHUK, 1999; KUROIWA, 1975; MILLER, 2008; SILBERMANN, 1945). Dentre os critérios de exclusão foi proposta a eliminação do diagnóstico para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome de Sjögren (SS) co-existentes (PITTOCK, 2008). Devic e Gault definiram a NMO como doença distinta da esclerose múltipla (EM), mas ao longo dos anos muitos ainda acreditavam que a NMO não passava de um subtipo de EM. A descoberta do anticorpo sérico anti-aquaporina-4 (anti-AQP 4) permitiu a determinação de um identificador *quasi*-específico a distinguir a NMO da EM e demais doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC).

1.2. IDENTIFICADORES BIOLÓGICOS

Usando o método de imunofluorescência indireta (IFI) em células de ratos, determinou-se que o antígeno-alvo do anticorpo é o canal de água denominado aquaporina 4 (AQP 4). Essa proteína daquele canal de água é responsável pelo transporte de água entre a célula e o tecido circunjacente e, conseqüentemente, pelo equilíbrio osmótico celular. A AQP 4 encontra-se ancorada à membrana celular por meio do complexo distrofina-ditroglicana de diferentes células e está distribuída por diferentes órgãos do corpo humano. Pode ser encontrada difusamente no SNC, tendo maior concentração nos nervos ópticos e na medula espinhal. Em nível celular, está presente nos oligodendrócitos e, em maior concentração, nos pés perivasculares dos astrócitos (LENNON, 2005). A IFI, para detecção da AQP 4 tem sensibilidade entre 58 e 76% e especificidade entre 94 e 100% para o diagnóstico da NMO. A alta especificidade deste marcador permitiu que o anticorpo fosse logo incorporado aos critérios diagnósticos da doença (LENNON, 2004; WINGERCHUK, 2006). Quando foi utilizada a IFI com células humanas, a sensibilidade passou para 91% e a especificidade para 100% (TAKAHASHI, 2007). A positividade do anticorpo no soro dos pacientes facilitou o diagnóstico da ENMO. Atualmente o método padrão-ouro para a detecção da anti-AQP 4 é o ensaio baseado em células com acurácia de até 99,3% (WATERS, 2014). Todavia, o resultado negativo associado à alta suspeita clínica, continuou a deixar o diagnóstico de alguns pacientes sob questionamento.

Em alguns pacientes desse subgrupo foi encontrado um anticorpo, cujo alvo é a glicoproteína de mielina dos oligodendrócitos (MOG). Essa glicoproteína é expressa, exclusivamente na superfície de oligodendrócitos e da mielina do SNC. O anticorpo anti-MOG já tinha sido encontrado na encefalomielite auto-imune experimental (EAE) (SCHLUESENER, 1987) e duas décadas depois foi reconhecido no homem em um caso de encefalomielite disseminada aguda (ADEM) (O'CONNOR, 2007). A identificação de anticorpos anti-MOG em pacientes NMO-IgG negativos ocorreu somente em 2011 (MADER, 2011; KITLEY, 2012; SATO, 2014). Sua sensibilidade pode chegar até 39% em pacientes anti-AQP 4 negativos com neurite óptica bilateral isolada ou associada com mielite longitudinal extensa (RAMANATHAN, 2014). O anti-MOG possui baixa especificidade, uma vez que também pode estar presente em casos de ADEM, síndrome clínica isolada (CIS) e mesmo na EM. O melhor método para a detecção do anti-MOG ainda é alvo de discussão, mas foi identificada uma

prevalência sérica do anticorpo de até 57% em pacientes com ENMO anti-AQP 4 negativa (KEZUKA, 2012).

1.3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O mais recente consenso internacional para o diagnóstico da doença decidiu por unificar todos os pacientes sob o termo doença do espectro neuromielite óptica (ENMO), além de atualizar os critérios diagnósticos (WINGERCHUK, 2015). Divididos de acordo com o resultado da sorologia anti-AQP 4, os critérios foram individualizados para cada grupo de pacientes. Os novos critérios permitem o diagnóstico de ENMO em pacientes com sorologia positiva associada a apenas uma das seis características clínicas centrais: neurite óptica (MATIELLO, 2008), mielite (WEINSHENKER, 2006), lesão da área postrema do bulbo dorsal (MISU, 2005; APIWATTANAKUL, 2010), do tronco encefálico (KREMER, 2014), do diencéfalo (POPPE, 2005; VERNANT, 1997) ou cerebral (KIM, 2011; MAGANA, 2009). No entanto, para os pacientes com sorologia negativa e indeterminada os novos critérios tornaram-se mais rigorosos. Para o diagnóstico de ENMO nestes pacientes, exige-se a ocorrência de duas ou mais diferentes características clínicas centrais associadas a lesões características à ressonância magnética (RM). Ao menos um dos eventos clínicos deve ser neurite óptica (NO), mielite transversa associada a mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) à RM ou síndrome clínica de área postrema associada a lesão bulbar (MISU, 2005; APIWATTANAKUL, 2010; POPESCU, 2007). Tais eventos podem ocorrer em um único surto clínico ou múltiplos.

1.4. EPIDEMIOLOGIA

Devido à publicação de poucos estudos epidemiológicos, frequentes mudanças nos critérios diagnósticos e casos erroneamente diagnosticados como EM, a incidência e prevalência do ENMO ainda não podem ser consideradas definitivamente estabelecidas (MANDLER, 2006). Alguns desses estudos sugerem uma incidência entre 0,053 a 0,4 por 100 mil indivíduos e prevalência entre 0,52 a 4,4 por 100 mil indivíduos. (MEALY, 2012; COSSBURN, 2012). Acredita-se em uma maior prevalência do ENMO em indivíduos não-caucasianos (RIVERA, 2008; LANA-

PEIXOTO, 2008; MEALY, 2012; COSSBURN, 2012), embora alguns estudos não terem evidenciado essa predileção étnica (COLLONGUES, 2010; ASGARI, 2011).

A alta prevalência no sexo feminino, todavia, é dado reproduzível em estudos realizados em diferentes países (WINGERCHUK, 2009; MEALY, 2012; COSSBURN, 2012; LANA-PEIXOTO, 2008). Em alguns desses países foram encontradas altas taxas de prevalência da doença na população feminina em relação à masculina. Esse foi o caso de Cuba (7,6:1) (CABRERA-GÓMEZ, 2009), Estados Unidos (6,5:1) (MEALY, 2012) e Brasil (5:1) (PAPAI-ALVARENGA, 2002). Já no Irã e na França a proporção foi bem menor (3:1) (SAHRAIAN, 2010; COLLONGUES, 2010).

A revisão de diversos estudos epidemiológicos evidenciou uma idade média de início da doença entre 32,6 a 45,7 anos e um período de tempo médio entre o primeiro e o segundo surto de 8 a 12 meses (PANDIT, 2015). A população pediátrica é acometida com menor frequência. Menos de 5% dos casos tiveram início antes dos 18 anos (KITLEY, 2012; COLLONGUES, 2010). O início tardio parece ser bem mais comum. Em um grande estudo multicêntrico, mais de 25% dos de ENMO tiveram início após os 50 anos de idade (QUEK, 2012).

A proporção de pacientes com ENMO dentre as doenças desmielinizantes tem grande variedade entre diferentes regiões geográficas. A baixa prevalência na Itália (BIZZOCO, 2009) e Estados Unidos (MEALY, 2012) – 1 a 2% – difere da observada na Índia – 13,7% (PANDIT, 2013) – e na Tailândia – 39,3% (SIRITHO, 2011). Vale ressaltar a ausência de confirmação radiológica do diagnóstico de ENMO na Tailândia, onde a maioria dos casos são avaliados exclusivamente a partir de critérios clínicos.

Em termos gerais, não foi observada diferença estatística entre as populações de pacientes anti-AQP 4 positiva e negativa em relação à idade ao início, período de tempo entre surtos, taxa de surtos, taxa de progressão da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) e taxa de mortalidade. Já a forte prevalência da doença no sexo feminino não foi mais observada em pacientes anti-AQP 4 negativos. Neste subgrupo houve comprometimento semelhante entre homens e mulheres (JARIUS, 2012; KITLEY, 2013). No entanto, mulheres anti-AQP 4 positivas apresentaram mais surtos clínicos que homens, além de maior carga lesional medular e outras comorbidades autoimunes (JARIUS, 2012). A distribuição das lesões encefálicas também foi diferente. Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos foi observado um comprometimento maior da substância cinzenta periaquedutal,

hipotálamo e área postrema (MARIGNIER, 2013), além de lesões no tronco encefálico e MTLE durante a primeira década de seguimento (DOWNER, 2012). A apresentação inicial de NO ou MTLE foi notadamente mais prevalente na população anti-AQP 4 positiva. NO e MTLE simultâneas, NO bilateral e curso monofásico foram apresentações mais comuns em pacientes anti-AQP 4 negativos (COLLONGUES, 2010; JARIUS, 2012; KITLEY, 2013).

1.5. MORBIDADE E MORTALIDADE

Diferentes estudos tentam identificar fatores preditivos de morbidade e mortalidade, sem que haja, até o momento, um consenso. A idade do início da doença parece ser forte preditor do tipo de incapacidade. Pacientes jovens apresentaram alto risco para incapacidade visual. Início mais tardio foi associado com maior incapacidade motora (KITLEY, 2012). Em outro estudo, o EDSS após o primeiro surto foi determinada como preditor de risco de recorrência e de incapacidade (ASGARI, 2013). Outros preditores de incapacidade seriam a ocorrência de tetraparesia após primeiro surto de mielite transversa e múltiplos surtos de mielite transversa no primeiro ano (JARIUS, 2012). Em uma revisão sistemática recente (PANDIT, 2015) foram selecionados dez estudos observacionais que ajudaram a caracterizar o perfil do ENMO ao redor do mundo. Foram incluídos cinco estudos da Europa (ASGARI, 2011; ABOUL-ENEIN, 2013; COLLONGUES, 2010; JARIUS, 2012; HÖFTBERGER, 2015), um dos Estados Unidos (MEALY, 2012), um da Índia (PANDIT, 2013), um da Coreia do Sul (KIM, 2012), um das Antilhas Francesas (CABRE, 2009) e um do Brasil (BICHUETTI, 2009). Alguns desses estudos identificaram taxas baixas e intermediárias de mortalidade relacionadas à doença, respectivamente 2,9% (JARIUS, 2012), 3,2% (COLLONGUES, 2010), 4,2% (HÖFTBERGER, 2015) e 7,1% (ASGARI, 2011). Outros estudos apresentam taxas elevadas – como 17% (PANDIT, 2013) e até 25% (CABRE, 2009). Altas taxas de mortalidade foram identificadas em estudos brasileiros, de 14,3% (BICHUETTI, 2009) a 25% (PAPAI-ALVARENGA, 2002). Poucos de tais estudos registram as causas de óbitos e sua relação causal com o ENMO. Têm sido referidas as lesões neurológicas decorrentes da doença, a insuficiência respiratória e a sepse (ASGARI, 2011; COLLONGUES, 2010; JARIUS, 2012; BICHUETTI, 2009; PANDIT, 2013). Não se encontram, com frequência, dados específicos sobre as causas dos óbitos na ENMO. Ainda as razões das diferenças

entre as taxas de mortalidade da ENMO não têm sido consideradas na literatura médico-científica vigente.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Identificar as taxas de mortalidade, fatores preditores e causas de óbito na casuística de pacientes com diagnóstico de ENMO no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência e perfil dos pacientes com diagnóstico de ENMO e suas subpopulações: anti-AQP 4 positivos e negativos.

Observar se há diferença estatística entre o perfil de pacientes e populações de acordo com a literatura disponível atualmente.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, descritivo e retrospectivo de um grupo de pacientes com diagnóstico de ENMO, com posterior análise transversal de subpopulações de acordo com as sorologias para o anticorpo anti-AQP 4, tendo o óbito como desfecho primário.

3.2. CASUÍSTICA

Foram identificados os registros dos pacientes com diagnóstico de “Neuromielite óptica”, conforme consta no Sistema HC pelo Código Internacional de Doenças 10 (CID 10): G37. Em seguida foram excluídos aqueles que não preencheram os critérios do consenso internacional para o diagnóstico do ENMO (WINGERCHUK, 2015). Posteriormente os pacientes com sorologia desconhecida para o anticorpo anti-AQP 4 foram submetidos ao teste – Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos pacientes da pesquisa.

Estes pacientes foram acompanhados no ambulatório de esclerose múltipla e neuromielite óptica (NEMU) do HCFMRP-USP entre os períodos de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, quando foi concluído o levantamento de dados iniciais para este estudo. Os prontuários desses pacientes foram

revisados sistematicamente e aqueles que ainda apresentavam seguimento ativo foram posteriormente reavaliados até dezembro de 2016.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes com idade igual ou maior que 18 anos de idade e que satisfazem os critérios do consenso internacional para o diagnóstico de ENMO (WINGERCHUK, 2015). No quadro 1, estão evidenciados os referidos critérios.

- ENMO com anti-AQP 4
  1. Ao menos uma das características clínicas principais.
  2. Anticorpo anti-AQP 4 presente, usando-se o melhor método de detecção disponível (ensaio com detecção do anticorpo em células é fortemente recomendado).
  3. Exclusão de diagnósticos alternativos.
- ENMO sem anti-AQP 4 ou ENMOSD em relação à qual se desconhece se anti-AQP 4 é positivo
  1. Ao menos duas das características clínicas principais resultantes de um ou mais surtos clínicos e preenchendo os requisitos abaixo:
    - a) pelo menos uma das características clínicas principais deve ser neurite óptica, mielite aguda com mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE), ou comprometimento da área postrema;
    - b) disseminação no espaço (duas ou mais das características clínicas principais diferentes);
    - c) preenchimento dos requisitos de Ressonância Magnética (RM) adicionais, se aplicável;
    - d) anti-AQP 4 negativo usando o melhor método de detecção disponível ou teste indisponível;
    - e) exclusão de diagnósticos alternativos.

Quadro 1 – Critérios do consenso internacional para o diagnóstico do ENMO.
(Fonte: WINGERCHUK, 2015)

- Características clínicas principais
  1. Neurite óptica.
  2. Mielite aguda.
  3. Síndrome da área postrema: episódio de soluços ou náuseas e vômitos inexplicável por outra causa.
  4. Síndrome do tronco cerebral aguda.
  5. Narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões diencefálicas ENMO típicas à RM.
  6. Síndrome cerebral sintomática com lesões encefálicas ENMO típicas à RM.

- Requisitos adicionais da RM para ENMO sem anti-AQP 4 e ENMO com desconhecimento da verificação de anti-AQP 4 desconhecido
  1. Neurite óptica aguda: RM encefálica mostrando (a) achados normais ou lesões inespecíficas, da substância branca OU (b) RM do nervo óptico com lesões hiperintensas em T2 ou lesões com realce pelo Gadolínio em T1 com extensão > 1/2 do comprimento do nervo óptico ou envolvimento do quiasma óptico.
  2. Mielite aguda: RM com lesão intramedular com lesões comprometendo ≥ 3 segmentos contínuos (MTLE) OU ≥ 3 segmentos contínuos de atrofia focal da medula em pacientes com história compatível com mielite aguda prévia.
  3. Síndrome da área postrema: lesões dorsais no bulbo (área postrema).
  4. Síndrome cerebral aguda: lesões encefálicas periependimais.

Quadro 1 (cont.) – Critérios do consenso internacional para o diagnóstico do ENMO.
(Fonte: WINGERCHUK, 2015)

3.4. CRITÉRIOS DE NÃO-INCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com investigação etiológica com identificação de outro diagnóstico como mais provável ou que não satisfazem os critérios do consenso internacional para o diagnóstico de ENMO (WINGERCHUK, 2015).

3.5. PESQUISA ANTI-AQP 4

Os pacientes foram submetidos à pesquisa do anticorpo anti-AQP 4 pelo laboratório disponível à época. Ainda assim, todos os testes foram realizados pelo método de imunofluorescência indireta (IFI).

Atualmente o teste utilizado pelo serviço é um método baseado em lâminas para IFI, cujo substrato é composto por células HEK293 de camundongo transfectadas com AQP 4 humano recombinante. Este método apresenta 78% sensibilidade e 99% de especificidade (JARIUS, 2010).

3.6. VARIÁVEIS ANALISADAS

Todos os indivíduos com diagnóstico de ENMO foram submetidos a avaliação e exame físico neurológico sistemáticos. As informações clínicas coletadas e consideradas nas análises estatísticas foram as seguintes: a) sexo; b) idade; c) comorbidades; d) idade ao primeiro surto; e) topografia do primeiro surto; f) EDSS ao primeiro surto; g) tempo até segundo surto; h) EDSS após um ano do primeiro surto; i) número de surtos no primeiro ano de doença; j) EDSS mais recente; k) idade quando do óbito; l) causa do óbito; m) sorologia para anti-AQP 4; n) proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR); o) pesquisa de bandas oligoclonais (BOC); p) Índice de Imunoglobulinas G (IgG); q) presença e aspectos de neurite óptica; r) presença e aspectos de mielite cervical; s) presença e aspectos de mielite torácica; t) presença de síndrome da área postrema; u) presença de síndrome do tronco cerebral; v) presença de síndrome diencefálica ou narcolepsia; w) presença de síndrome cerebral com lesões típicas; x) diagnóstico e tratamento prévio de EM; y) tratamentos para ENMO; z) falha ou troca terapêutica.

3.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foi realizada a análise descritiva geral dos pacientes incluídos no estudo e posteriores análises dos dois grupos: anti-AQP 4 positivo e anti-AQP 4 negativo.

Com a finalidade de comparar ambos os grupos, realizou-se uma análise transversal entre estes e suas variáveis: a) sexo; b) idade; c) comorbidades; d) idade ao primeiro surto; e) topografia do primeiro surto; f)

EDSS ao primeiro surto; g) tempo até segundo surto; h) EDSS após um ano do primeiro surto; i) número de surtos no primeiro ano de doença; j) EDSS mais recente; k) idade quando do óbito; l) causa do óbito; m) sorologia para anti-AQP 4; n) proteína do líquido LCR; o) pesquisa de BOC; p) Índice de IgG; q) presença e aspectos de neurite óptica; r) presença e aspectos de mielite cervical; s) presença e aspectos de mielite torácica; t) presença de síndrome da área postrema; u) presença de síndrome do tronco cerebral; v) presença de síndrome diencefálica ou narcolepsia; w) presença de síndrome cerebral com lesões típicas; x) diagnóstico e tratamento prévio de EM; y) tratamentos para o ENMO; z) falha ou troca terapêutica.

Em um segundo momento foram comparados os pacientes falecidos dos grupos anti-AQP 4 positivo e negativo para as variáveis: a) sexo; b) idade; c) comorbidades; d) idade ao primeiro surto; e) topografia do primeiro surto; f) EDSS ao primeiro surto; g) tempo entre o primeiro e o segundo surtos; h) EDSS após um ano do primeiro surto; i) número de surtos no primeiro ano de doença; j) idade ao óbito; k) causa do óbito; l) proteína do líquido LCR; m) pesquisa de BOC; n) Índice de IgG; o) presença e aspectos de neurite óptica; p) presença e aspectos de mielite cervical; q) presença e aspectos de mielite torácica; r) presença de síndrome da área postrema; s) presença da síndrome de tronco; t) presença de síndrome diencefálica ou narcolepsia; u) presença de síndrome cerebral com lesões típicas; v) diagnóstico e tratamento prévio de EM; w) tratamentos para o ENMO; x) falha terapêutica.

3.8. APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Processo HCRP nº 9138), sendo dispensado consentimento formal de seus participantes, visto tratar-se de análise retrospectiva dos dados contidos em prontuário.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DESCRITIVA DAS POPULAÇÕES ESTUDADAS

O presente estudo analisou os dados de um total de 82 pacientes do ambulatório de Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica (NEMU) do HC-FMRPUSP com o diagnóstico de ENMO. O anticorpo anti-AQP 4 foi positivo em 60% (48) dos casos testados. Apenas dois pacientes não foram testados para a pesquisa do anticorpo anti-AQP 4, em decorrência de indisponibilidade do teste à época e posterior perda de seguimento. Ambos foram incluídos no cálculo da população geral estudada, mas não participam da comparação entre diferentes grupos sorológicos estudados.

Assim sendo, a prevalência encontrada para o diagnóstico da doença do ENMO na região de Ribeirão Preto foi de 3,2 por 100 mil indivíduos.

4.2. SEXO

Gráfico 1 – Distribuição do sexo entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

O ENMO ocorreu em 72 mulheres (87,8%) e 10 homens (12,2%), ou seja, na proporção de 7,2 para 1. No grupo anti-AQP 4 positivos havia 42 mulheres (87,5%) e 6 homens (12,5%), na proporção de 7 para 1. O grupo anti-AQP 4 negativo foi composto por 29 mulheres (90,6%) e 3 homens (9,4%),

ou seja, 9,6 mulheres para 1 homem, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,73$) em relação à proporção entre homens e mulheres em ambos os grupos – Gráfico 1.

4.3. IDADE DO 1º SURTO

Na análise geral dos pacientes estudados, o primeiro surto da doença ocorreu em média aos 35,3 anos, com desvio padrão de 14,8 anos, mediana de 34 anos, com valores mínimo de 7 e máximo de 69 anos. Os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentaram o primeiro surto em média aos 38,1 anos de idade, com desvio padrão de 15,6, mediana de 38 anos e idade mínima de 7 e máxima de 69 anos. Os pacientes com sorologia anti-AQP 4 negativa apresentaram o primeiro surto clínico em média aos 30,5 anos, com desvio padrão de 12,5 anos e mediana de 30 anos de idade, com valor mínimo de 7 e máximo de 58 anos de idade. A comparação entre as médias de idade ao primeiro surto da doença foi significativamente superior entre os pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,025^*$) – Gráfico 2.

Gráfico 2 – Distribuição entre os grupos sorológicos da idade dos pacientes à época do primeiro surto.

4.4. EDSS DO 1º SURTO

O primeiro surto dos pacientes atingiu a média $4,0 \pm 2,2$ de EDSS, com mediana de 3,0, com mínimo de 0 e máximo de 9,0. Sua distribuição foi de 0 a 3,0 em 54,7% (41), 3,5 a 7,0 em 36% (27) e 7,5 a 10 em 9,3% (7) dos casos. Os pacientes com sorologia positiva para anti-AQP 4 tiveram EDSS médio ao primeiro surto de $3,9 \pm 2,2$, com mediana de 3,0, com valor mínimo de 0 e máximo de 9,0. A distribuição do EDSS foi de 0 a 3,0 em 58,1% (25), 3,5 a 7,0 em 30,2% (13) e 7,5 a 10 em 11,6% (5) dos casos. Já os pacientes anti-AQP 4 negativos apresentaram, ao primeiro surto, EDSS médio de $4,1 \pm 2,1$, mediana de 3,0, com mínimo de 0 e máximo de 9,0. Predominaram as pontuações entre 0 a 3,0 em 51,6% (16) dos pacientes, 3,5 a 7,0 em 41,9% (13) e 7,5 a 10 em 6,5% (2) – Gráfico 3. Comparativamente não houve diferença significativa entre a média do EDSS ao primeiro surto ($p = 0,841$).

Gráfico 3 – Distribuição do EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) após primeiro surto da doença em pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

4.5. TOPOGRAFIA DO 1º SURTO

O primeiro surto manifestou-se através de neurite óptica em 47,6% (39) dos casos, sendo unilateral em 84,6% (33) pacientes e bilateral em 15,4% (6) pacientes. A mielite durante o primeiro surto foi comum a 51,2% (42) dos casos estudados. Enquanto a mielite torácica ocorreu em 34,1% (28) dos pacientes, 24,4% (20) apresentaram-se inicialmente com mielite cervical. Já pacientes com neuraxite durante o primeiro surto contabilizaram 18,3% (15) dos casos. O comprometimento específico da área postrema foi manifestação inicial de 8,5% (7) dos pacientes. Mais de um local, foi inicialmente acometido nos nossos pacientes em 21,9% (18) dos casos. Em 55,6% (10) destes houve sinais de comprometimento de dois sítios e, em 44,4% (8), de três ou mais. No grupo dos pacientes anti-AQP 4 positivos, a prevalência da neurite óptica como manifestação inicial da doença foi de 52,1% (25), sendo unilateral em 84% (21) dos casos e bilateral em 16% (4). A mielite ocorreu em 54,2% (26) dos pacientes, sendo mielite torácica em 35,4% (17) e cervical em 29,2% (14) dos casos. Tiveram lesão da área postrema 12,5% (6) e do tronco encefálico 8,3% (4) dos pacientes. A ocorrência do comprometimento de mais de um local no primeiro surto de ENMO em foi de 27,1% (13) – 16,7% (8) em dois sítios e 10,4% (5) em três ou mais. Os pacientes sem presença do anticorpo sérico no primeiro surto da doença apresentaram neurite óptica em 43,7% (14) dos casos, sendo 85,7% (12) uni e 14,3% (2) bilateral. Nesse grupo ocorreu mielite em 43,8% (14) dos casos, sendo torácica em 28,1% (9) e cervical em 18,8% (6). A neuraxite ocorreu em 34,4% (11) dos pacientes e comprometimento da área postrema em 3,1% (1). O acometimento de mais de um local no primeiro surto de ENMO foi de 15,6% (5) – 6,2% (2) em dois sítios e 9,4% (3) em três ou mais sítios.

Em relação ao primeiro surto da doença, foi observado que os pacientes anti-AQP 4 negativos têm 5,88 vezes mais chances de apresentarem lesão neuraxite ($p = 0,003^*$; IC 95: 1,64 – 20) – Gráfico 4. Não houve diferença significativa entre os grupos para os demais sítios avaliados durante o primeiro surto: neurite óptica ($p = 0,35$) – uni ($p = 0,58$) ou bilateral ($p = 1,00$) –, mielite ($p = 0,36$) – cervical ($p = 0,29$) ou torácica ($p = 0,50$) – ou lesão em área postrema ($p = 0,23$). Também não foi observada diferença significativa do comprometimento de sítios concomitantes durante o primeiro surto da doença entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos ($p = 0,23$),

independentemente de haverem ocorrido manifestações em duas ($p = 0,30$) ou três ou ($p = 1,00$) localizações.

Gráfico 4 – Distribuição da topografia do primeiro surto em pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

4.6. TEMPO ATÉ 2º SURTO

Os pacientes com diagnóstico de ENMO apresentaram tempo médio até o segundo surto de $19 \pm 41,7$ meses, com mediana de 7 meses, mínimo de 1 e máximo de 324 meses. No grupo anti-AQP 4 positivo o intervalo médio entre o primeiro e o segundo surto foi de $19,8 \pm 49,4$ meses e a mediana de 6 meses, variando de 1 a 324 meses. Já entre os pacientes anti-AQP negativos o tempo médio até o segundo surto da doença foi de $17,8 \pm 25,3$, com mediana de 12 meses e tempo mínimo de 1 e máximo de 104 meses. Na comparação entre os dois grupos não foi observada diferença significativa, considerando-se a ocorrência de um segundo surto ($p = 0,426$).

4.7. NÚMERO DE SURTOS NO 1º ANO

Entre os pacientes estudados foi identificada uma média de $2 \pm 1,2$ surtos, com mediana de 2, com o mínimo de um e máximo de 6 surtos, durante o primeiro ano da doença. Nos casos dos pacientes anti-AQP 4 positivos essa

média foi de $2,2 \pm 1,1$ surtos e mediana de 2, com o mínimo de um e máximo de cinco. Já os pacientes anti-AQP 4 negativos tiveram média de $1,8 \pm 1,2$ surtos com mediana de um surto, com mínimo de 1 e máximo de 6, no mesmo período. Dessa maneira, o grupo anti-AQP 4 positivo apresentou forte tendência de mais recorrências no primeiro ano de doença ($p = 0,06$).

4.8. EDSS APÓS 1º ANO

Após o primeiro ano de doença os pacientes apresentaram EDSS de, em média, $4,4 \pm 2,4$, com mediana de 4,0, com valores mínimo de 1,0 e máximo de 10. A prevalência de indivíduos com pontuação até 3,0 foi de 43,3% (26), 3,5 a 7,0 de 41,7% (25) e maior que 7,0 de 15,0% (9) dos casos. Em relação aos pacientes com anti-AQP 4 positiva foi observado EDSS médio após o primeiro ano de doença de $4,8 \pm 2,5$, com mediana de 4,0, com mínimo de 1,0 e máximo de 10. Enquanto 44,1% (15) tinham, após 1 ano de doença, EDSS até 3,0, 44,1% (15) apresentava EDSS entre 3,5 e 7,0 e 11,8% (4) maior que 7,0. Durante a análise dos pacientes com sorologia negativa para anti-AQP 4 foi encontrada média do EDSS após o primeiro ano de doença de $3,8 \pm 2,2$ e mediana de 3,5, com mínimo de 1,0 e máximo de 8. Estes se distribuíram em 48,1% (13) com EDSS até 3,0, 44,4% (12) entre 3,5 e 7,0 e 7,4% (2) com EDSS maior que 7,0. Comparativamente não foi encontrada diferença estatisticamente significativa do EDSS após um ano de doença ($p = 0,11$) entre ambos os grupos.

4.9. PROTEINORRAQUIA

A análise líquórica dos pacientes identificou que 28,2% (20) dos casos apresentavam hiperproteinorraquia (≥ 45 mg/dL), com média de $48,7 \pm 48,6$ mg/dL e mediana de 38,6 mg/dL, havendo o mínimo de 12,1 e o máximo de 361 mg/dL. O grupo anti-AQP 4 positivo apresentou aumento da proteína do LCR em 27,1% (13) dos casos, com média de $54,1 \pm 60,9$ mg/dL e mediana de 40,2 mg/dL, com mínimo de 12,1 e máximo de 361 mg/dL. 21,9% (7) dos pacientes anti-AQP 4 negativos apresentaram hiperproteinorraquia. Este grupo apresentou média de proteína no LCR de $41,4 \pm 22,8$ mg/dL e mediana

de 37,1 mg/dL, com mínimo de 15 e máximo de 110 mg/dL. Não foi observada diferença significativa da média da proteína do LCR ($p = 0,348$) ou à presença de hiperproteínoorraquia entre os grupos ($p = 1,00$) – Tabela 1.

Análise LCR	anti-AQP 4		Valor p
	Positivos	Negativos	
Proteína média	54,1±60,9 mg/dL	41,4±22,8 mg/dL	0,348
Hiperproteínoorraquia (≥45 mg/dL)	13 (27,1%)	07 (21,9%)	1,00
Presença de BOC	09 (50%)	06 (46,1%)	1,00
Índice de IgG média	0,69±0,51	0,61±0,30	0,301
Índice de IgG elevado (>0,7)	07 (20%)	04 (16%)	1,00

Tabela 1 – Distribuição da análise líquórica entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos. BOC: bandas oligoclonais

4.10. BANDAS OLIGOCLONAIS

Foi identificada a presença de BOC no LCR em 50% (16) dos pacientes testados. BOC foram observadas em 50% (9) dos pacientes anti-AQP 4 positivos e 46,1% (6) dos negativos. Um paciente com BOC presentes não foi testado para o anticorpo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p = 1,00$) – Tabela 1.

4.11. ÍNDICE DE IGG

Quando analisado o Índice de IgG entre os pacientes estudados, foi observada uma elevação do mesmo (>0,7) em 19,7% (12) dos casos, com média de 0,65±0,43 e mediana de 0,54, com mínimo de 0,38 e máximo de 3,40. A elevação do Índice de IgG entre os pacientes anti-AQP positivos esteve presente em 20% (7) dos casos, com média de 0,69±0,51 e mediana 0,59, com valores mínimo de 0,38 e máximo de 3,40. No grupo anti-AQP 4 negativo a prevalência do Índice de IgG elevado foi de 16% (4), tendo média de 0,61±0,30 e mediana de 0,51, com mínimo de 0,38 e máximo de 1,50, não

havendo. Não foi observada diferença estatística no que diz respeito à elevação ($p = 1,00$) ou à média ($p = 0,301$) do Índice de IgG entre os grupos – Tabela 1.

4.12. TEMPO DE DOENÇA

O tempo médio de doença dos pacientes do estudo foi de $8,5 \pm 7,4$ anos, com mediana de 7 anos e valores mínimo de 1 e máximo de 48 anos. O grupo anti-AQP 4 apresentou tempo médio da doença de $7,9 \pm 6,6$ anos e mediana de 7 anos, sendo mínimo de 1 e máximo de 37 anos. Já entre os pacientes anti-AQP 4 negativos o tempo médio de doença foi de $9,4 \pm 8,6$ anos, com tempo mínimo de 1 e máximo de 48 anos. Comparativamente não houve diferença significativa no tempo de doença ($p = 0,442$) entre os grupos independentemente de sua sorologia.

4.13. TOPOGRAFIA DOS SURTOS

4.13.1. NEURITE ÓPTICA

Ao longo do seguimento, foram observados surtos compatíveis com neurite óptica em 91,5% (75) dos pacientes – sendo 38,7% (29) bilateral, 32% (24) alternante, 28% (21) unilateral e 22% (18) em quiasma óptico. Os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentaram durante o período estudado neurite óptica em 93,7% (45) dos casos – sendo 33,3% (16) bilateral, 31,3% (15) unilateral, 27,1% (13) alternante e 25% (12) em quiasma óptico. No caso daqueles com sorologia negativa para anti-AQP 4 foram observados 87,5% (28) de casos com neurite óptica – sendo 37,5% (12) bilateral, 31,3% (10) alternante, 18,8% (6) unilateral e 15,6% (5) em quiasma óptico.

Gráfico 5 – Características da neurite óptica em pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

Durante o curso de doença não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, no que se refere à presença de neurite óptica ($p = 0,69$), independentemente de suas diferentes apresentações: unilateral ($p = 0,21$), bilateral ($p = 0,70$), alternante ($p = 0,69$) e em quiasma óptico ($p = 0,32$) – Gráfico 5.

4.13.2. MIELITE

A lesão da medula espinhal ocorreu em 89% (73) dos pacientes estudados. Estas foram centrais em 87,7% (64) e extensas em 80,8% (59) dos casos. À RM da medula espinhal, 63% (46) dos indivíduos com mielite apresentaram realce ao Gd e 54,8% (40) apresentaram atrofia medular. A disfunção esfincteriana foi comum a 71,2% (52) destes pacientes. Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos, 95,8% (46) tiveram acometimento medular durante a evolução da doença, sendo central em 95,6% (44), extensa em 91,3% (42), com realce ao Gd em 71,7% (33), com atrofia medular em 58,7% (27) e disfunção esfincteriana em 76,1% (35) dos casos. Já os indivíduos anti-AQP negativos com mielite somaram 78,1% (25) dos casos. Destes 76% (19)

apresentaram acometimento com padrão centromedular e 64% (16) com padrão longitudinalmente extenso. À RM da medula espinhal o realce ao Gd assim como a atrofia medular estiveram presentes em 52% (13) dos pacientes analisados. Já a disfunção esfinteriana ocorreu em 60% (15) dos indivíduos deste grupo.

Gráfico 6 – Características da mielite entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos. Gd: gadolínio.

Quando comparados os grupos sorológicos foi registrado um aumento em 6,4 vezes da chance de mielite entre os pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,03^*$; IC95: 1,24-33,37). Aqueles com o anticorpo sérico também apresentaram 7,5 vezes mais chances de mielite central ($p = 0,001^*$; IC 95: 2,17 – 26,09), 7 vezes mais chances de mielite extensa ($p < 0,001^*$; IC 95: 2,32 – 21,05), 3,2 vezes mais chances de realce ao Gd à RM da medula espinhal ($p = 0,01^*$; IC 95: 1,27 – 3,17) e 3 vezes mais chances de disfunção esfinteriana ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,19 – 7,83). Todavia não houve diferença entre os grupos para a ocorrência de atrofia medular ($p = 0,17$) – Gráfico 6.

4.13.2.1. MIELITE CERVICAL

A lesão do segmento cervical da medula espinhal ocorreu em 73,2% (60) dos pacientes – sendo central em 81,7% (49) e extensa em 73,3% (44) dos casos. 63,3% (38) apresentaram realce ao Gd e 45% (27) tiveram atrofia medular. No grupo anti-AQP 4 positivo, a mielite cervical esteve presente em 77,1% (37) dos pacientes, sendo central em 91,9% (34) e extensa em 86,5% (32) dos casos. Entre eles, 75,7% (28) apresentaram realce ao Gd e 51,3% (19) atrofia medular à RM. Enquanto isso, os pacientes anti-AQP negativos apresentaram mielite cervical em 68,7% (22) dos pacientes, sendo central em 68,2% (15) e extensa em 54,5% (12) dos casos. Entre eles, 45,4% (10) apresentaram realce ao Gd e 35,4% (8) tiveram atrofia medular.

Gráfico 7 – Características da mielite cervical entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos. Gd: gadolínio.

Na comparação entre os grupos não houve diferença de ocorrência de mielite cervical ($p = 0,41$) em ambos os grupos. Todavia, os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentaram risco 3,3 vezes maior para mielite cervical extensa ($p = 0,01^*$; IC 95: 1,64 – 10) e 2,7 vezes mais chance de desenvolver mielite cervical central ($p = 0,03^*$; IC 95: 1,08 – 6,99). Também foi observado o aumento do risco de 3,1 vezes deste grupo apresentar realce ao Gd ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,20 – 7,90) durante a análise da RM da coluna cervical. Não foi observada, no entanto, maior risco de atrofia da medula cervical ($p = 0,18$) entre os grupos – Gráfico 7. Os pacientes anti-AQP 4 negativos têm 3,90

vezes mais risco de apresentarem mielites cervicais curtas ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,19 – 12,8) e 4,2 vezes mais de terem mielites cervicais periféricas ($p = 0,04^*$; IC 95: 1,00 – 17,54).

4.13.2.2. MIELITE TORÁCICA

A mielite torácica ocorreu em 80,5% (66) dos pacientes, com padrão centromedular em 83,3% (55) e sendo extensa em 72,7% (48) de tais casos. O realce pelo Gd foi evidenciado em 54,5% (36) dos pacientes com mielite, enquanto a atrofia medular esteve presente em 53% (35) dos casos. Entre os pacientes com mielite torácica houve uma prevalência de 78,8% (52) de disfunção esfincteriana, seja urinária e/ou fecal. Quando avaliados os pacientes anti-AQP 4 positivos, observa-se a presença de mielite torácica em 91,7% (44) dos casos, sendo estes com padrão centromedular em 90,9% (40) e extensa em 84,1% (37) das vezes. O realce ao Gd foi evidenciado em 59,1% (26) desses pacientes, enquanto a atrofia medular ocorreu em 56,8% (25) dos casos. Distúrbios esfincterianos ocorreram em 81,8% (36) dos casos de mielite torácica em pacientes anti-AQP 4 positivos. Mielite torácica foi observada 62,5% (20) dos pacientes anti-AQP 4 negativos. Desses, 70% (14) apresentavam padrão centromedular e 50% (10), mielite extensa. O realce ao Gd e/ou a atrofia medular ocorreram em 50% (10) de tais pacientes. Foi observada a prevalência de disfunção esfincteriana em 80% (16) entre os pacientes anti-AQP 4 negativos com mielite torácica.

Mielite torácica ocorreu 6,6 vezes mais em pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,001^*$; IC 95: 1,89 – 23,01). Tais pacientes têm 6,4 vezes mais chance de apresentar mielites torácicas centrais ($p < 0,001^*$; IC 95: 2,29 – 18,03) e 7,4 vezes mais chance de apresentar mielites torácicas extensas ($p < 0,001^*$; IC 95: 2,71 – 20,23). À análise da RM da medula torácica, foi observado que o realce pelo Gd tem chance 2,6 vezes maior ($p = 0,04^*$; IC 95: 1,02 – 6,65) de estar presente no grupo anti-AQP 4 positivo. Já a atrofia da medula torácica apresenta forte tendência para o aumento da chance de ocorrer 2,4 vezes mais no mesmo grupo ($p = 0,06$; IC 95: 0,94 – 6,11). Os pacientes com sorologia positiva para anti-AQP 4 apresentaram aumento do

risco de desenvolverem disfunção esfinteriana 3 vezes maior ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,19 – 7,83) quando comparados aos com teste negativo – Gráfico 8.

Gráfico 8 – Características da mielite torácica entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos. Gd: gadolínio.

4.14. SÍNDROMES CLÍNICAS

Entre os pacientes avaliados, foi observada a presença de pelo menos uma das síndromes clínicas clássicas da doença em 76,9% (63) dos casos. Dentre estes pacientes foi registrada a prevalência de 69,8% (44) com síndrome cerebral com lesões típicas, 60,3% (38) com síndrome de tronco encefálico, 39,7% (25) de pacientes com síndrome de área postrema e 15,9% (10) com síndrome diencefálica. No caso dos pacientes anti-AQP 4 positivos, a prevalência de casos com síndromes clássicas foi de 81,2% (39), sendo 71,8% (28) com síndrome cerebral com lesões típicas, 64,1% (25) com síndrome de tronco encefálico, 38,5% (15) com síndrome de área postrema e 15,4% (6) com síndrome diencefálica. O grupo anti-AQP 4 negativo apresentou 68,7% (22) pacientes com história de síndromes clássicas. Entre estes foi observada a ocorrência de 68,2% (15) com síndrome cerebral com lesões típicas, 50% (11) com síndrome de tronco encefálico, 45,4% (10) de

pacientes com síndrome de área postrema e 13,6% (3) com síndrome diencefálica.

Gráfico 9 – Ocorrência de síndromes clínicas típicas entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

Durante a evolução da doença não foi possível identificar diferença significativa entre os pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos para o surgimento das síndromes clínicas típicas: área postrema ($p = 1,00$), tronco encefálico ($p = 0,12$), diencefálica ($p = 0,73$) e cerebral com lesões típicas ($p = 0,31$) – Gráfico 9.

4.15. DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

Quinze casos (18,3%) tiveram o diagnóstico prévio de esclerose múltipla (EM) e foram tratados com Interferon e 26,7% (4) com Copaxone. Um único paciente (6,6%) foi tratado com fingolimode. O diagnóstico de EM foi feito em 14,6% (7) dos casos com sorologia positiva e em 25% (8) dos anti-AQP 4 negativos. A possibilidade de diagnóstico equivocado de EM foi semelhante, do ponto de vista estatístico para ambos os grupos ($p = 0,24$).

4.16. TRATAMENTO

4.16.1. INÍCIO DO TRATAMENTO

O tempo médio, desde o primeiro surto até o início de uma terapia específica para ENMO, foi de $45,2 \pm 61,2$ meses na população estudada, com mediana de 24, com mínimo de 1 e máximo de 348 meses. No grupo anti-AQP 4 positivo foram $42,2 \pm 69,8$ meses em média para o início do tratamento da doença, sendo a mediana 16, com tempo mínimo de 1 e máximo de 348 meses. Os pacientes com sorologia negativa para anti-AQP 4 apresentaram média de $50 \pm 44,9$ meses entre o primeiro surto e o início de tratamento para ENMO. Este grupo apresentou mediana de 34, com mínimo de 5 e máximo de 184 meses. Quando comparados ambos os grupos não foi encontrada diferença estatística no tempo médio desde a primeira apresentação da doença até o início de seu tratamento ($p = 0,62$).

4.16.2. PRIMEIRA DROGA

Ao iniciar uma terapia específica para a doença, a escolha das opções terapêuticas foi de Azatioprina (AZA) em 86,1% (62) dos casos, Micofelonato de Mofetila (MFM) em 1,4% (1), Rituximabe (RTX) em 4,2% (3), Ciclofosfamida (CYC) em 5,6% (4) e Transplante autólogo de Medula Óssea (TMO) em 2,8% (2). Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos a prevalência da indicação das primeiras drogas neste grupo foi de AZA em 79,5% (35) dos casos, MFM em 2,3% (1), RTX em 6,8% (3), CYC em 6,8% (3) e TMO em 4,5% (2). Para os casos anti-AQP 4 negativos a droga de primeira linha eleita foi a AZA em 96,1% (25) dos casos. Somente um paciente (3,8%) fez uso CYC como tratamento inicial – Tabela 2.

4.16.3. TRATAMENTO ATUAL

O tempo médio para os pacientes do estudo desde o primeiro surto até o início da terapia atual foi de $60,9 \pm 64,8$ meses, com mediana de 45 e tempo mínimo de 1 e máximo de 348 meses. Estes indivíduos em sua última

avaliação encontravam-se em uso de AZA em 50% (33) dos casos, MFM em 9,1% (6), RTX em 33,3% (22), CYC em 3% (2) e 1,5% (1) foi submetido ao TMO. Os pacientes anti-AQP 4 positivos levaram em média $55,4 \pm 72,3$ meses entre o primeiro surto e o início da droga atual, com mediana de 31 meses, tendo valores mínimo de 1 e máximo de 348 meses. Durante última avaliação eles estavam em uso de AZA em 43,9% (18), MFM em 7,3% (3), RTX em 48,8% (20) dos casos. Enquanto isso, os pacientes com anti-AQP 4 negativa tiveram, entre o primeiro surto e o início da droga utilizada atualmente, uma média de $71 \pm 47,6$ meses, com mediana de 65 e mínimo de 5 e máximo de 184 meses. Estes pacientes utilizavam durante a última consulta AZA em 60,9% (14) e MFM, RTX, CYC e/ou Methotrexate (MTX) em 8,7% (2) dos casos. Um único paciente (4,3%) foi submetido ao TMO e mantém-se sem indicação de tratamento adicional – Tabela 2.

		Tratamento		
		População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo
1ª droga	Tempo de início (média)	45,2 $\pm$ 61,2 meses	42,2 $\pm$ 69,8 meses	50 $\pm$ 44,9 meses
	AZA	62/72 (86,1%)	35/44 (79,5%)	25/26 (96,1%)
	MFM	01/72 (1,4%)	01/44 (2,3%)	0
	RTX	03/72 (4,2%)	03/44 (6,8%)	0
	CYC	04/72 (5,6%)	03/44 (6,8%)	01/26 (3,8%)
	TMO	02/72 (2,8%)	02/44 (4,5%)	0
Droga atual	Tempo de início (média)	60,9 $\pm$ 64,8 meses	55,4 $\pm$ 72,3 meses	71 $\pm$ 47,6 meses
	AZA	33/66 (50%)	18/41 (43,9%)	14/23 (60,9%)
	MFM	06/66 (9,1%)	03/41 (7,3%)	02/23 (8,7%)
	RTX	22/66 (33,3%)	20/41 (48,8%)	02/23 (8,7%)
	CYC	02/66 (3%)	0	02/23 (8,7%)
	TMO	01/66 (1,5%)	0	01/23 (4,3%)

Tabela 2 – Tratamento inicial e atual para pacientes ENMO anti-AQP 4 positivos e negativos. AZA: Azatioprina, MFM: Micofenolato de mofetila, RTX: Rituximabe, CYC: Ciclofosfamida, TMO: Transplante de medula óssea.

4.16.4. FALHA OU INTOLERÂNCIA A DUAS OU MAIS DROGAS

Dos pacientes que fizeram uso de uma segunda alternativa terapêutica, a prevalência de falha ou intolerância a ambas as drogas foi de 17,8% (13). Os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentaram falha a duas ou mais opções terapêuticas em 20,5% (9) dos casos e 14,8% (4) entre aqueles com sorologia negativa para o anticorpo. Não foi observada diferença estatística da presença de falha a duas ou mais drogas ($p = 0,75$) entre ambos os grupos.

4.17. EDSS ATUAL

Até a mais recente avaliação destes pacientes, a média de EDSS obtida foi de $5,7 \pm 2,9$ com mediana de 6 e valores mínimo de 1,0 e máximo de 10. A distribuição do EDSS entre os pacientes de 0 a 3,0 ficou em 26,6% (21), 3,5 a 7,0 em 44,3% (35) e 7,5 a 10 em 29,1% (23) dos casos. Entre os pacientes com anti-AQP 4 positivo foi observada durante a última avaliação o EDSS médio de $6,5 \pm 2,9$ e mediana de 7,0, com mínimo de 1,0 e máximo de 10. A prevalência de pacientes com EDSS entre 0 a 3,0 foi de em 19,6% (9), 3,5 a 7,0 em 39,1% (18) e 7,5 a 10 em 41,3% (19) dos casos. O EDSS médio dos pacientes com sorologia negativa para o anti-AQP 4 foi de $4,3 \pm 2,3$, com mediana de 4,0, tendo valores mínimo de 1,0 e máximo de 10. A prevalência de pacientes com EDSS entre 0 a 3,0 foi de em 33,3% (10), 3,5 a 7,0 em 60% (18) e 7,5 a 10 em 6,7% (2) dos casos. À análise comparativa do EDSS apresentado na última avaliação é possível observar uma diferença significativa no aumento de valores do EDSS para o grupo anti-AQP 4 positivo ($p = 0,001^*$).

4.18. COMORBIDADES

Comorbidades ocorreram em 42,7% (35) dos casos analisados. Foram 25,7% (9) de casos com diagnóstico de síndrome de Sjögren (SSj), lupus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). Também foram observados 14,3% (5) de casos com tireoidopatias – sendo 4 (80%) destes de natureza auto-imune –, 8,6% (3) de hepatites – sendo um

caso (33,3%) associado à auto-imunidade. Ainda entre as doenças auto-imunes, foram identificados um caso cada para colangite auto-imune, psoríase, síndrome de Behçet e artrite reumatoide (AR). Outras comorbidades relatadas foram comunicação interatrial (CIA), epilepsia, atraso do desenvolvimento, hipovitaminose de B12 e síndrome de Parry-Romberg, um caso cada. Dentre os pacientes analisados, 22,8% (8) apresentavam associação de 2 ou mais comorbidades.

Os pacientes com sorologia positiva para anti-AQP 4 tiveram ao menos uma comorbidade diagnosticada em 45,8% (22) dos casos. Foi identificado o diagnóstico de SSj em 27,2% (6) dos casos, assim como de LES em 27,2% (6) e SAAF em 22,7% (5). A prevalência encontrada de associação de duas ou mais comorbidades entre estes foi de 22,7% (5) dos casos. A prevalência de pacientes anti-AQP 4 negativos com pelo menos uma comorbidade foi de 40,6% (13) dos casos. O diagnóstico de SSj ocorreu em 23,1% (3) dos casos, assim como de LES em 23,1% (3) e SAAF em 15,3% (2) – Gráfico 10. A concomitância de duas ou mais comorbidades ocorreu em 23,1% (3) destes casos.

Gráfico 10 – Distribuição de comorbidades entre pacientes com doença do ENMO.
 LES: lupus eritematoso sistêmico; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide.

À análise comparativa não foi encontrada diferença significativa entre a prevalência de comorbidades entre os grupos anti-AQP 4 positivo e negativo

($p = 0,65$). O mesmo é válido para a ocorrência de SSj ($p = 1,00$), LES ($p = 1,00$) e SAAF ($p = 0,60$). Também não foi possível observar diferença estatística para a prevalência de 2 ou mais comorbidades ($p = 1,00$).

5. ÓBITO

5.1. ANTI-AQUAPORINA 4

No período contemplado pelo estudo foi registrado o óbito de 15 pacientes, evidenciando uma taxa de óbito de 18,3%. Enquanto que entre os pacientes anti-AQP 4 positivo houve 13 óbitos (taxa de óbito: 27,1%), o número de pacientes anti-AQP 4 negativos falecidos foi de apenas 2 (taxa de óbito: 6,2%). Assim sendo, o paciente anti-AQP 4 positivo apresentou 5,5 vezes mais chance de óbito ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,16 – 26,29) que aquele com a sorologia negativa para o anticorpo – Gráfico 11.

Gráfico 11 – Distribuição de óbitos entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

Ao analisar os 46 pacientes da região de Ribeirão Preto foram identificados 10 óbitos. Assim sendo, estes pacientes apresentaram uma taxa de óbito de 21,7%. Comparando-os à taxa de mortalidade da população geral da mesma região (265 por 100 mil habitantes), foi encontrada a razão de óbito dessa população de 83.

5.2. SEXO

Em relação ao óbito foi possível observar uma forte tendência ao óbito de pacientes do sexo masculino. Os homens avaliados apresentaram

aumento em 3,7 vezes mais chance de óbito ($p = 0,06$; IC 95: 0,90 – 15,28) que as pacientes do sexo feminino. Quando avaliadas exclusivamente as pacientes do sexo feminino, nota-se um aumento em 8,7 vezes na chance de óbito entre as mulheres anti-AQP 4 positivas ($p = 0,04^*$; IC 95: 1,05 – 72,20) em relação àquelas com sorologia negativa para o anticorpo – Gráfico 12.

Gráfico 12 – Distribuição por sexo de pacientes por grupo sorológico e óbitos.

5.3. EDSS 1º SURTO

Quando analisado o EDSS durante o primeiro surto da doença não foi observado impacto deste em relação ao óbito dos pacientes estudados ($p = 0,767$). Também não foi observada diferença significativa para o óbito entre os pacientes com diferentes sorologias para anti-AQP 4 com EDSS < 3,0 ($p = 0,12$) ou EDSS $\geq 3,0$ ($p = 0,19$).

5.4. TOPOGRAFIA 1º SURTO

5.4.1. NEURITE ÓPTICA

Pacientes cujo primeiro surto da doença foi neurite óptica apresentaram 73% menos chance de óbito ($p = 0,05^*$; IC 95: 0,07 – 1,06). Houve uma forte tendência no sentido de não ter havido óbitos em pacientes com neurite óptica unilateral ($p = 0,08$; IC 95: 0,08 – 1,19) como apresentação inicial da doença. Esse grupo teve 69% menos risco de óbito. No entanto, não foi possível observar diferença significativa na frequência do óbito dos pacientes quando a apresentação inicial da doença foi neurite óptica bilateral ($p = 1,00$) – Gráfico 13.

Gráfico 13 – Distribuição do óbito entre pacientes ENMO com e sem neurite óptica durante o primeiro surto da doença. NO: neurite óptica.

Quando comparados os diferentes grupos sorológicos não foi observada diferença significativa ($p = 0,30$) entre aqueles que tiveram neurite óptica como apresentação inicial para o óbito – Gráfico 16.

Gráfico 14 – Distribuição de óbitos entre pacientes ENMO anti-AQP 4 positivos e negativos com neurite óptica como primeiro surto da doença. NO: neurite óptica.

5.4.2. MIELITE

Gráfico 15 - Distribuição de óbitos entre pacientes com mielite cervical ou torácica como primeiro surto da doença.

Apesar dos pacientes com mielite durante o primeiro surto da doença não apresentarem aumento da chance de óbito ($p = 0,19$), quando analisados aqueles com mielite cervical no primeiro surto foi notado um aumento do risco

de óbito em 3,6 vezes ($p = 0,03^*$; IC 95: 1,12 – 11,84) – Gráfico 17. A análise dos pacientes com mielite cervical como primeiro surto da doença também demonstrou um aumento no percentual de óbito significativamente superior entre os indivíduos anti-AQP 4 positivos ($p = 0,05^*$) – Gráfico 18. Não houve diferença significativa da chance de óbito em pacientes com mielite ao primeiro surto entre os grupos sorológicos ($p = 0,12$).

Gráfico 16 – Distribuição de óbitos entre pacientes ENMO anti-AQP 4 positivos e negativos com mielite cervical como primeiro surto da doença.

A ocorrência de mielite torácica como primeiro surto da doença não demonstrou diferença para o risco de óbito dos pacientes ($p = 1,00$) – Gráfico 17. A sorologia para anti-AQP 4 também não demonstrou diferença para o risco de óbito ($p = 0,63$) entre aqueles que sofreram mielite torácica durante o primeiro surto da doença.

5.4.3. OUTROS SÍTIOS

O primeiro surto da doença com acometimento de tronco encefálico não evidenciou aumento do risco de óbito aos pacientes avaliados ($p = 0,73$). Também não houve aumento de risco para o óbito entre estes pacientes quando comparados os grupos anti-AQP 4 positivos e negativos ($p = 0,26$). Os pacientes que apresentaram sintomas indicativos de comprometimento da

área postrema durante o primeiro surto da doença não apresentaram aumento do risco de óbito entre os pacientes estudados ($p = 0,61$). A sorologia para anti-AQP 4 também não demonstrou relevância significativa para o risco de óbito destes pacientes ($p = 1,00$). A lesão do diencéfalo durante a apresentação inicial da doença não demonstrou diferença de risco para óbito dos pacientes ($p = 1,00$).

A ocorrência de comprometimento concomitante de dois ($p = 0,68$), três ou mais sítios ($p = 0,63$) no primeiro surto também não aumentou o risco de óbito desses pacientes. A sorologia para o anticorpo anti-AQP 4 também não se demonstrou relevante para o risco de óbito entre os pacientes com comprometimento multifocal durante o primeiro surto da doença ($p = 0,52$), sejam estes em 2 sítios ($p = 1,00$) ou 3 ou mais sítios ($p = 0,46$).

5.5. IDADE NO 1º SURTO

A idade no primeiro surto dos pacientes anti-AQP 4 positivos que foram a óbito foi em média de $43,23 \pm 16,7$ anos, sendo a idade mínima de 18 e máxima de 65 anos. Enquanto isso, os pacientes anti-AQP 4 negativos falecidos tiveram idade média ao primeiro surto da doença de $39 \pm 11,3$ anos, com mínima de 31 e máxima de 47 anos.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram idade significativamente superior ($p = 0,04^*$) em relação aos demais durante o primeiro surto da doença.

Não foi encontrada, no entanto, diferença significativa das idades ao primeiro surto entre os pacientes que foram a óbito com anti-AQP 4 positiva ($p = 0,18$) ou negativa ($p = 0,24$).

5.6. TEMPO ATÉ 2º SURTO

O período de tempo entre o primeiro e o segundo surto dos pacientes que tinham positividade de anticorpos anti-AQP 4 e vieram a falecer, foi em média de $15,4 \pm 14,7$, com mediana de 7 e intervalo mínimo de 2 e máximo de 44 meses. Entre os pacientes anti-AQP 4 negativos que foram a óbito o

período de tempo médio até o segundo surto foi de 58 ± 65 meses. A mediana de 58 meses, variando de 12 a 104 meses.

O tempo médio até o segundo surto ($p = 0,153$) não se associou a diferença para o risco de óbito entre os pacientes. Não houve, também, diferença significativa entre o período de tempo do primeiro para o segundo surto, quando comparados os pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos que foram a óbito ($p = 0,20$).

5.7. NÚMERO DE SURTOS NO PRIMEIRO ANO

Ao longo do primeiro ano de doença os pacientes anti-AQP 4 positivos que foram a óbito sofreram em média $2,3 \pm 1,2$ surtos, com mediana de 2, variando de 1 a 5 surtos. Entre os pacientes anti-AQP 4 negativos falecidos a média e a mediana de surtos no primeiro ano de doença foram iguais a 1.

A média de surtos no primeiro ano de doença não foi fator discriminativo para a previsão de óbito ($p = 0,560$). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos sorológicos para os pacientes que foram a óbito no primeiro ano de doença em relação ao número de surtos ($p = 0,11$).

5.8. EDSS APÓS 1º ANO

Os pacientes anti-AQP 4 positivo falecidos apresentaram EDSS médio, após o primeiro ano da doença de $6,1 \pm 2,6$. A mediana foi 7,0 e os valores mínimo foram de 2,5 e máximo de 10. Entre os pacientes com ENMO anti-AQP 4 negativos que foram a óbito, a média do EDSS após um ano do primeiro surto foi de $5,7 \pm 3,2$ e a mediana de 5,7 e mínimo de 3,5 e máximo de 8,0.

A análise do EDSS após o primeiro ano de doença evidenciou que maiores valores da escala apresentavam aumento da chance de óbito entre os pacientes ($p = 0,01^*$). No entanto, a comparação entre os valores dos EDSS após o primeiro ano da doença entre pacientes falecidos anti-AQP 4 positivos e negativos não demonstrou influência sobre o risco para o óbito ($p = 0,92$) – Gráfico 17. A estratificação destes pacientes também não demonstrou relevância da sorologia para anti-AQP 4 para o óbito dos pacientes que, após

o primeiro surto da doença, apresentaram EDSS $\leq 3,0$ ($p = 0,49$) ou EDSS $> 3,0$ ($p = 0,13$).

5.9. ANÁLISE LIQUÓRICA

O Índice de IgG elevado ($p = 0,002^*$; IC 95: 1,31 – 20,0) foi associado a aumento do risco de óbito em 5,1 vezes – Gráfico 17. O mesmo não foi observado para presença de BOC ($p = 0,40$) e hiperproteínorraquia ($p = 0,30$) entre os pacientes estudados.

A sorologia para anti-AQP 4 não identificou diferença na chance de óbito entre os pacientes com Índice de IgG elevado ($p = 0,52$), presença de BOC ($p = 0,10$) ou com hiperproteínorraquia ($p = 0,15$).

Gráfico 17 – Distribuição da elevação do índice de IgG entre os pacientes com ENMO e óbitos.

5.10. EVOLUÇÃO CLÍNICA

5.10.1. NEURITE ÓPTICA

Durante a evolução do quadro, não houve aumento no risco de óbito dos pacientes que apresentaram neurite óptica ($p = 1,00$), independentemente

se unilateral ($p = 0,58$), bilateral ($p = 0,68$), alternante ($p = 0,76$) ou no quiasma óptico ($p = 0,30$).

Entre os pacientes com anti-AQP 4 positiva a presença de neurite óptica não houve risco aumentado para o óbito ($p = 0,55$), seja uni ($p = 0,51$) ou bilateral ($p = 0,31$), alternante ($p = 1,00$) ou comprometendo o quiasma óptico ($p = 0,71$). No caso de pacientes anti-AQP 4 negativos, não houve diferença do risco de óbito dos pacientes com neurite óptica durante o curso clínico da doença ($p = 0,24$) uni ($p = 1,00$) ou bilateral ($p = 0,52$), alternante ($p = 1,00$) ou no quiasma óptico ($p = 0,29$).

5.10.3. MIELITE

O risco de óbito em pacientes com acometimento da medula espinhal não demonstrou significância estatística ($p = 0,19$). O mesmo é válido para os pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,60$) e negativos ($p = 1,00$). Entre aqueles com lesão da medula espinhal, a mielite central representou um aumento da chance de óbito em 11,59 vezes ($p = 0,03^*$; IC 95: 0,66 – 203,74), já a mielite extensa em 16,37 vezes ($p = 0,008^*$; IC 95: 0,94 – 286,11), a RM com realce ao Gd em 15,31 vezes ($p = 0,001^*$; IC 95: 1,90 – 123,14) e com disfunção esfíncteriana em 10,68 vezes ($p = 0,008^*$; IC 95: 1,33 – 86,0). Todavia a atrofia medular não aumentou o risco de óbito entre os pacientes lesão medular ($p = 0,34$). No caso de pacientes anti-AQP 4 positivos não houve diferença estatística para o óbito dos pacientes com mielite central ($p = 0,32$), extensa ($p = 0,17$), atrofia medular ou disfunção esfíncteriana ($p = 0,08$). Somente os pacientes anti-AQP 4 positivos com realce ao Gd à RM da medula espinhal apresentaram aumento em 8 vezes na chance de óbito ($p = 0,04^*$; IC 95: 0,93 – 68,62). Enquanto isso, os pacientes anti-AQP 4 negativos não obtiveram aumento do risco de óbito entre pacientes com mielite longitudinalmente extensa ($p = 0,49$), central ($p = 0,50$), com realce ao Gd ($p = 0,16$), atrofia medular ($p = 1,00$) ou disfunção esfíncteriana ($p = 0,21$).

5.10.3.1. MIELITE CERVICAL

Gráfico 18 – Distribuição da mielite cervical e suas características entre os pacientes com ENMO e óbito. MC: mielite cervical.

A ocorrência de mielite cervical ($p = 0,04^*$; IC 95: 1,12 – 11,84) ao longo da doença associou-se a um aumento de 3,6 vezes na chance de óbito do paciente. No caso de uma mielite cervical central existe forte tendência para o aumento da possibilidade de óbito em 3,2 vezes ($p = 0,08$; IC 95: 1,13 – 16,93). Na mielite cervical extensa a chance de óbito aumentou para 4,3 vezes ($p = 0,02^*$; IC 95: 1,13 – 16,93) – Gráfico 18. A identificação de realce ao Gd em uma RM da coluna cervical aumentou em 6,3 vezes ($p = 0,004^*$; IC 95: 1,62 – 24,51) a possibilidade de óbito desses pacientes. A atrofia medular não teve impacto na mortalidade ($p = 0,24$) – Gráfico 19. As mielites periféricas ($p = 1,00$) e curtas ($p = 0,72$) não se associaram a maior possibilidade de óbito.

No caso dos pacientes anti-AQP 4 positivos não foi evidenciado aumento do risco de óbito no caso de mielite cervical durante o curso da doença ($p = 0,25$), mesmo que central ($p = 0,73$), extensa ($p = 0,73$) ou com atrofia da medula cervical ($p = 0,73$). No entanto, os pacientes com anti-AQP 4 positivos com realce ao Gd à RM da coluna cervical tiveram aumento em 5,8 vezes na chance de óbito ($p = 0,05^*$; IC95: 1,12 – 30,12) – Gráfico 20.

Gráfico 19 – Distribuição da mielite cervical e suas características entre os pacientes com ENMO e óbito. Gd: gadolínio; RM: ressonância magnética.

Enquanto isso, os pacientes anti-AQP 4 negativos com mielite cervical não apresentaram diferença no risco de óbito ($p = 0,56$), seja central ($p = 0,21$), extensa ($p = 0,13$), com evidência de atrofia medular ($p = 0,10$) ou realce ao Gd ($p = 0,10$).

Gráfico 20 – Distribuição da mielite cervical com realce ao Gd entre os pacientes com ENMO e aqueles com anti-AQP 4 positivo. Gd: gadolínio; RM: ressonância magnética.

5.10.3.2. MIELITE TORÁCICA

Gráfico 21 – Distribuição da mielite torácica e suas características entre os pacientes com ENMO e óbito. MT: mielite torácica.

A ocorrência de surto medular torácico demonstrou forte tendência de aumento do risco de óbito ($p = 0,06$). Enquanto a mielite torácica centromedular aumentou em 8,8 vezes ($p = 0,03^*$; IC 95: 1,10 – 71,59) a chance de óbito do indivíduo, a mielite torácica extensa elevaria esse risco para 13,6 vezes ($p = 0,002^*$; IC 95: 1,69 – 109,26) – Gráfico 21. Já o realce da medula torácica ao Gd aumentou o risco de óbito em 7,1 vezes ($p = 0,002^*$; IC 95: 1,84 – 27,93). A atrofia medular torácica ($p = 0,13$) não apresentou maior risco para o óbito dos pacientes. No grupo com disfunção esfíncteriana houve aumento em 5,1 vezes do risco de óbito ($p = 0,0089^*$; IC 95: 1,33 – 86,00) – Gráfico 22.

A análise de dados dos pacientes anti-AQP 4 positivos não evidenciou diferença da chance de óbito nos casos com mielite torácica ($p = 0,32$), mesmo que central ($p = 0,41$), longitudinalmente extensa ($p = 0,25$), com realce ao Gd ($p = 0,10$), atrofia medular ($p = 0,52$) ou disfunção esfíncteriana ($p = 0,08$). No caso de pacientes anti-AQP 4 negativos não foi demonstrada diferença significativa no risco de óbito associado à mielite torácica ($p = 0,54$), mesmo que central ($p = 0,18$), longitudinalmente extensa ($p = 0,09$), com realce ao Gd ($p = 0,09$), atrofia medular ($p = 1,00$) ou disfunção esfíncteriana ($p = 0,21$).

Gráfico 22 – Distribuição da mielite cervical e suas características entre os pacientes com ENMO e óbito. Gd: gadolínio; RM: ressonância magnética.

5.11. SÍNDROMES CLÍNICAS

Gráfico 23 – Distribuição da presença de síndrome de tronco encefálico entre pacientes anti-AQP 4 positivos e óbito.

O comprometimento do tronco encefálico durante um surto da doença evidenciou uma elevação da possibilidade de óbito em 6,3 vezes ($p = 0,004^*$; IC 95: 1,62 – 24,51) – Gráfico 23. Entre pacientes com anti-AQP 4 positiva

com presença de lesão do tronco encefálico houve um aumento em 4,4 vezes do risco de óbito ($p = 0,05^*$; IC95: 1,041 – 19,01) – Gráfico 24. Já o comprometimento do tronco encefálico em pacientes com anti-AQP 4 negativa não evidenciou aumento no risco de óbito ($p = 0,11$).

Gráfico 24 – Distribuição da presença de síndrome do tronco encefálico entre pacientes com ENMO e óbito.

Na análise geral não foi evidenciado aumento da chance de óbito dos pacientes com lesão da área postrema ($p = 1,00$), independente se anti-AQP 4 positivo ($p = 0,73$) ou negativo ($p = 0,56$). Também não foi demonstrado impacto do comprometimento diencefálico sobre o risco de óbito dos pacientes ($p = 1,00$), independente se anti-AQP 4 positivo ($p = 1,00$) ou negativo ($p = 1,00$). Os pacientes com ENMO e síndrome cerebral com lesões típicas não apresentaram aumento no risco de óbito ($p = 0,059$), sendo anti-AQP 4 positivo ($p = 0,78$) ou negativo ($p = 1,00$).

5.12. DIAGNÓSTICO DE EM

Da mesma forma, os pacientes que tiveram diagnóstico prévio de EM ($p = 1,00$), independentemente do tratamento realizado – interferon ($p = 1,00$), acetato de glatirâmer ($p = 1,00$) e fingolimode ($p = 0,18$) –, não apresentaram

mudança em sua chance de óbito. A análise dos pacientes com diagnóstico prévio de EM quando individualizada pelos grupos sorológicos também não demonstrou impacto sobre o risco de mortalidade entre os pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 1,00$) e negativos ($p = 0,44$).

5.13. TRATAMENTO

5.13.1. TEMPO ATÉ 1ª DROGA

Os pacientes falecidos iniciaram uma terapia para ENMO em média em $55,5 \pm 70,4$ meses, com mediana 36 meses, tendo tempo mínimo de um e máximo de 228 meses. Os pacientes anti-AQP 4 positivos falecidos tiveram tempo até o início do tratamento para ENMO em média de $57,5 \pm 73,9$ meses, com mediana de 27 meses, com mínimo de 1 e máximo de 228 meses. O paciente anti-AQP 4 negativo falecido apresentou tempo entre o primeiro surto da doença e início de terapia específica para a mesma de 36 meses.

O tempo médio, desde o primeiro surto até o início de uma terapia específica para ENMO, não demonstrou alteração na chance de óbito ($p = 0,670$). Também não houve impacto do tempo até o início de uma terapia para ENMO sobre o risco de óbito entre os pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,33$) ou negativos ($p = 0,95$).

5.13.2. TEMPO ATÉ ÚLTIMA TERAPIA

O tempo médio entre o primeiro surto e o início da última terapia dos pacientes falecidos, foi de $49,33 \pm 40,5$ meses. A mediana de 49 meses. O tempo mínimo foi de 14 e o máximo de 146 meses. Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos analisados, o tempo médio até a introdução do último tratamento para ENMO foi de $49 \pm 43,2$ meses, com mediana de 38,5 meses, um mínimo de 14 e máximo de 146 meses. O paciente anti-AQP 4 negativo falecido apresentou tempo médio entre o primeiro surto até o início da terapia mais recente de 52 meses.

O tempo médio desde o primeiro surto até o início da terapia atual não evidenciou diferença no risco de óbito dos pacientes em geral ($p = 0,80$) ou de seus subgrupos: anti-AQP 4 positivo ($p = 0,67$) e negativo ($p = 0,69$).

5.14. IDADE AO ÓBITO

A idade média no óbito foi de $48,84 \pm 16,54$ anos e mediana de 49 anos, com idade mínima de 23 e máxima de 73 anos. Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos a idade média no óbito é de $48,38 \pm 16,6$ anos, com mediana de 49 anos, mínimo de 23 e máximo de 73 anos. Já no grupo de pacientes com sorologia negativa para anti-AQP 4 a média da idade no óbito foi de $52 \pm 22,6$ anos e a mediana de 52 anos, a idade mínima foi de 36 anos e máxima 68 anos. Não foi encontrada diferença na chance de óbito entre os pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos ($p = 0,61$).

5.15. TEMPO DE SOBREVIDA

O tempo médio entre primeiro surto da doença até o óbito, entre a população geral analisada, foi de $32,1 \pm 5$ anos. Quando analisados os pacientes anti-AQP 4 positivos obteve-se a sobrevida média de $25,2 \pm 2,8$ anos, enquanto que os indivíduos anti-AQP 4 negativos apresentaram média de $32,9 \pm 9,6$ anos de sobrevida. Assim sendo a estimativa de sobrevida, utilizando o tempo de sobrevida como censor o óbito, pelo método de Kaplan-Meier, demonstrou uma sobrevida estatisticamente superior para os pacientes anti-AQP 4 negativos ($p = 0,02^*$) – Figura 25.

Gráfico 25 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com o censor óbito comparando pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos.

5.16. COMORBIDADES

A associação de ENMO com outras comorbidades não evidenciou aumento do risco de óbito para os pacientes ($p = 0,73$), incluídas aí a SSj ($p = 1,00$) e o LES ($p = 0,69$). A associação de duas ou mais comorbidades também não evidenciou impacto sobre o óbito destes pacientes ($p = 0,63$).

Entre os pacientes com anti-AQP 4 positiva a presença de uma comorbidade também não demonstrou aumento do risco de óbito para os pacientes ($p = 0,50$), também aí incluídas a SSj ($p = 1,00$) e o LES ($p = 0,67$). A associação de duas ou mais comorbidades também não teve impacto sobre o número de óbitos desses pacientes ($p = 0,60$).

Entre os pacientes com anti-AQP 4 negativa a presença de uma comorbidade também não evidenciou aumento do risco de óbito para os pacientes ($p = 0,50$). O mesmo é válido quando analisados os pacientes com SSj ($p = 0,50$) e LES ($p = 0,50$). A associação de duas ou mais

comorbidades também não teve impacto sobre o número de óbito destes pacientes ($p = 0,50$).

5.17. CAUSAS DE ÓBITO

As causas de óbito observadas foram por: sepse de origem pulmonar, 40% (9); sepse de origem urinária, 40% (9); sepse de origem cutânea, 20% (3); tromboembolismo pulmonar (TEP), 6,7% (1); e causa indeterminada, 26,7% (4) – Gráfico 26. Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos que foram a óbito tiveram como causa a sepse de origem pulmonar em 38,5% (5), sepse de origem urinária em 30,8% (4), sepse de origem cutânea e TEP em 7,7% cada. Não foi determinada a causa do óbito em 30,8% (4) dos casos. Os óbitos dos pacientes anti-AQP 4 negativos foram decorrentes em um caso por sepse de origem pulmonar e em outro por sepse originária de focos pulmonar e urinário concomitantes.

Gráfico 26 – Distribuição das causas de óbito entre pacientes com diagnóstico de ENMO.
TEP: tromboembolismo pulmonar.

6. DISCUSSÃO

6.1. CASUÍSTICA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

A prevalência do ENMO possui grande variabilidade devido aos diversos fatores genéticos e ambientais que impactam sobre a etiologia da doença. Além disso, a frequente mudança nos critérios diagnósticos favorece a discrepância entre os dados epidemiológicos. Estudos mais recentes apontam que a prevalência da doença seria de 0,52 a 4,4 por 100 mil indivíduos, segundo Mealey et al. (2012) e Cosburn et al. (2012), respectivamente. No Brasil ainda não há estudos que identifiquem tal prevalência. No caso deste estudo foi identificada uma prevalência de ENMO de 3,2 pacientes por 100 mil indivíduos.

A prevalência do sexo feminino, no entanto, é fator incontestável na literatura mundial. Cabrera-Gómez et al. (2009) e Mealy et al. (2012) encontraram altas prevalências femininas para a doença, 7,6 e 6,5:1, respectivamente. Enquanto isso, Sahrain et al. (2010) e Collongues et al. (2010) obtiveram taxa de apenas 3 mulheres para cada homem afetado pela doença. Já na literatura nacional Papais-Alvarenga et al. (2012) registrou uma prevalência de 5:1 do sexo feminino. No presente estudo foi identificada uma prevalência ainda mais elevada do sexo feminino (7,2:1). Mesmo quando comparado a estudos internacionais, esta taxa encontra-se entre as mais altas já descritas.

Segundo a revisão de Pandit et al. (2015) a idade média ao primeiro surto da doença seria de 32,6 a 45,7 anos de idade. De encontro com estes achados o presente estudo identificou que a idade média ao início da doença foi de 35,3 anos. Também de acordo com Pandit et al. (2015) o intervalo médio entre o primeiro e o segundo surto da doença variaria de 8 a 12 meses. Neste estudo a média de tempo até o segundo surto seria de $19 \pm 41,7$ meses. Apesar da grande variabilidade, a mediana de 7 meses sugere que estes achados são muito próximos aos descritos na literatura.

A prevalência sorológica do anticorpo anti-AQP 4 é outro item extremamente variável nos estudos apresentados. Seja por viés de seleção, método de detecção, mudança de critérios diagnósticos ou predisposição populacional, pesquisas já identificaram a prevalência de 32% até 100% dos pacientes analisados com o

anticorpo sérico, segundo Cabre et al. (2007) e Kim et al. (2012), respectivamente. No estudo brasileiro de Bichuetti et al. (2009) dos 17 pacientes testados para o anticorpo, apenas 07 (41%) tiveram o mesmo detectado no soro. Já o presente trabalho identificou que a prevalência a presença do anti-AQP 4 foi de 60% dos casos.

A análise específica dos grupos sorológicos identificou que mesmo entre os pacientes anti-AQP 4 negativos a forte prevalência do sexo feminino, contando com 9,6 mulheres para cada homem com ENMO. A literatura atual sugere, no entanto, que nos casos negativos para o anticorpo haja uma distribuição semelhante entre os sexos. Assim foi descrito por Marignier et al. (2013), cujo trabalho sobre os pacientes ENMO anti-AQP 4 negativos registrou uma prevalência de 1,2 mulheres para cada homem com o diagnóstico da doença.

6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De acordo com a revisão sobre as características clínicas do ENMO realizada por Pandit et al. (2015), não foi encontrada diferença estatística entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos para idade ao primeiro surto da doença, intervalo médio entre primeiro e segundo surtos, taxa de surtos no primeiro ano, progressão de EDSS e mortalidade. Todavia, o presente trabalho demonstrou que os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentavam idade superior ao primeiro surto ($p = 0,025^*$), forte tendência para maior taxa de surtos no primeiro ano da doença ($p = 0,06$) e maiores valores de EDSS ao longo dos anos ($p = 0,001^*$). Assim como descrito na literatura este trabalho não identificou diferença entre os grupos sorológicos para o tempo entre o primeiro e segundo surto da doença ($p = 0,426$).

A apresentação inicial mais comum entre pacientes anti-AQP 4 positivos, segundo Jarius et al. (2012), seria de neurite óptica associada a mielite extensa ($p < 0,001^*$) ou neurite óptica bilateral ($p < 0,013$). O presente estudo não encontrou diferença entre os grupos sorológicos para as seguintes topografias ao primeiro surto: NO ($p = 0,35$), mielite cervical ($p = 0,29$), torácica ($p = 0,50$) e área postrema ($p = 0,23$). Somente o acometimento do tronco encefálico durante o primeiro surto demonstrou ser mais prevalente na população negativa para o anticorpo ($p = 0,003^*$).

A análise líquórica dos pacientes não evidenciou diferença entre os pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos para média da proteína ($p = 0,348$), presença de hiperproteínorraquia ($p = 1,00$), média do Índice de IgG ($p = 0,301$), Índice de IgG

elevado ($p = 1,00$) ou presença de BOC ($p = 1,00$). Da mesma forma o estudo de Kitley (2012) não demonstrou diferença significativa para a presença de pleocitose ($p = 0,06$), hiperproteínoorraquia ($p = 0,37$) ou presença de BOC ($p = 0,07$) no LCR de seus pacientes.

Durante a evolução da doença o estudo observou uma maior prevalência de mielite entre pacientes anti-AQP 4 positivos ($p = 0,03^*$). Da mesma forma, a mielite torácica também se demonstrou mais prevalente nessa população ($p = 0,001^*$). O mesmo não foi identificado em relação à NO ($p = 0,69$) e à mielite cervical ($p = 0,41$). Também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para a ocorrência de síndromes da área postrema ($p = 1,00$), tronco encefálico ($p = 0,12$), diencefálica ($p = 0,73$) e cerebral com lesões típicas ($p = 0,31$). Enquanto isso, o trabalho de Downer et al. (2012) sugere que o grupo anti-AQP 4 positivo apresentaria mais frequentemente lesões no corpo caloso ($p = 0,0034$) e região periaquedutal ($p = 0,016$). O estudo também conclui que os pacientes negativos para o anticorpo teriam forte tendência de maior frequência de lesões em região justacortical ($p = 0,063$). Apesar de a presença de mielite não ter demonstrado diferença entre ambos os grupos ($p = 1,00$), o autor evidenciou a maior prevalência de mielites longitudinalmente extensas ($p < 0,0001$) e centrais ($p = 0,039$) entre os pacientes anti-AQP 4 positivos. No presente trabalho além da maior presença de mielites centromedulares ($p = 0,001^*$) e extensas ($p < 0,001^*$), o grupo anti-AQP 4 positivo também apresentou maior frequência de realce ao Gd ($p = 0,01^*$) e disfunção esfinteriana ($p = 0,02^*$). Já a presença de atrofia medular não demonstrou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,17$). Em relação às mielites cervicais o estudo observou que os pacientes anti-AQP 4 positivos apresentaram maior frequência de mielites centrais ($p = 0,03^*$), extensas ($p = 0,01^*$) e com realce ao Gd ($p = 0,02^*$). Não foi no entanto registrada diferença significativa entre os grupos sorológicos para a atrofia da medula cervical ($p = 0,18$). No caso das mielites torácicas também foi observada maior ocorrência de lesões centromedular ($p = 0,001^*$), extensas ($p = 0,001^*$), com realce ao Gd ($p = 0,04^*$), atrofia medular ($p = 0,06^*$) e disfunção esfinteriana ($p = 0,02^*$) entre a população positiva para o anticorpo.

6.3. FATORES DE RISCO PARA O ÓBITO

Diversos preditores de risco para o óbito dos pacientes com ENMO foram propostos, mas poucos são os consensos acerca do tema. Conforme descrito pela maioria dos trabalhos e reafirmado por Cabre et al. (2009) o sexo dos pacientes não impactaria em sua mortalidade ($p = 0,65$). Todavia o presente estudo sugere que os homens apresentariam aumento em 3,7 vezes na chance de óbito em relação às mulheres ($p = 0,06^*$). Ainda assim quando analisadas especificamente as pacientes do sexo feminino, foi possível observar que aquelas com anti-AQP 4 positivo apresentavam 8,7 vezes maior chance de óbito que as mulheres anti-AQP 4 negativas ($p = 0,04^*$).

Em relação à topografia do primeiro surto, nota-se que aqueles com mielite não aumentaram o risco do óbito dos pacientes ($p = 0,19$). Também não foi observado aumento do risco de óbito entre pacientes anti-AQP 4 positivos com mielite durante o primeiro surto da doença ($p = 0,12$). No caso de pacientes com mielite cervical houve um aumento da chance de óbito em 3,6 vezes ($p = 0,03^*$). Quando analisados os pacientes com mielite cervical à apresentação inicial, o estudo demonstrou um aumento do risco de morte em 2,1 vezes para os pacientes anti-AQP 4 positivos em relação àqueles negativos para o anticorpo ($p = 0,05^*$). O mesmo não foi válido para a mielite torácica em relação à população total ($p = 1,00$) ou quando comparados os grupos sorológicos ($p = 0,63$). Também não houve impacto sobre a mortalidade da população geral de pacientes o acometimento durante a apresentação inicial da doença em tronco encefálico ($p = 0,73$), área postrema ($p = 0,61$) ou diencefalo ($p = 1,00$). Em contrapartida a neurite óptica durante o primeiro surto da doença se apresentou como fator menos ligado à mortalidade dos pacientes ($p = 0,05^*$). Não houve diferença sobre a mortalidade entre pacientes anti-AQP 4 positivos e negativos com neurite óptica durante o primeiro surto ($p = 0,30$). Enquanto Kitley (2012) não sugere impacto da topografia do primeiro surto sobre a mortalidade ($p = 0,137$), Cabre (2009) relata que casos com apresentação inicial com amaurose ($p = 0,040$) ou comprometimento esfinteriano ($p = 0,023$) aumentariam o risco de óbito em 3,04 e 8,86 vezes dos pacientes, respectivamente.

O presente estudo demonstrou que uma maior idade ao início da doença aumentaria a chance de óbito dos pacientes ($p = 0,04^*$). De acordo com Kitley (2012) pacientes com início da doença antes dos 30 anos apresentariam pior déficit visual em relação àqueles com 50 anos ($p = 0,007$) enquanto que pacientes com idade mais elevada durante o primeiro surto apresentariam maior risco para incapacidade da

marcha ($p < 0,001$) e para o óbito ($p = 0,03$). O presente estudo também não identificou impacto sobre a mortalidade dos pacientes em relação ao tempo até o segundo surto e ao número de surtos no primeiro ano da doença. Segundo Cabre (2009), todavia, pacientes com intervalo menor que 1 ano entre os dois primeiros surtos apresentariam maior risco de óbito ($p = 0,003$). Já o EDSS elevado após o primeiro ano de doença se mostrou como forte fator preditor para a morte dos pacientes analisados ($p = 0,001^*$). Outro fator que aumentaria o risco de óbito dos pacientes estudados em 5,1 vezes seria o Índice de IgG elevado ($p = 0,002^*$). Nenhum dos estudos revisados inclui em suas análises ambas variáveis.

Durante a evolução da doença pacientes com mielite não apresentaram aumento do risco de óbito ($p = 0,20$). No caso de mielite central, todavia, o risco de óbito deste paciente aumentaria em 11,5 vezes ($p = 0,03^*$) e em 16,3 vezes ($p = 0,008^*$) se extensa. As mielites com RM apresentado realce ao Gd aumentariam o risco de óbito em 15,3 vezes ($p = 0,001^*$) e aquelas com disfunção esfinteriana em 10,6 vezes ($p = 0,008^*$). Na população anti-AQP 4 positiva a presença de realce ao Gd à RM medular aumentaria o risco de óbito do paciente em 8 vezes ($p = 0,04^*$). No caso de pacientes com surto medular cervical, o risco de óbito aumentaria em 3,6 vezes ($p = 0,04^*$). Se a mielite cervical for extensa a chance de óbito subiria em 4,3 vezes ($p = 0,02^*$) e se central a chance de óbito teria forte tendência de se elevar em 3,2 vezes ($p = 0,08$). Se detectado realce ao Gd durante a RM da coluna cervical o paciente apresentaria aumento de 6,3 da chance de óbito ($p = 0,004^*$). Entre os pacientes anti-AQP 4 positivos a presença do realce ao Gd da medula cervical representaria um aumento em 5,8 vezes do risco de óbito ($p = 0,05^*$). Enquanto isso, o paciente com história de mielite torácica apresentaria um aumento do risco de óbito em 4,2 vezes ($p = 0,06^*$). Se lesão centromedular a chance de óbito se elevaria em 8,8 vezes ($p = 0,03^*$) e se longitudinalmente extensa em 13,6 vezes ($p = 0,002^*$). A RM da medula torácica com realce ao Gd elevaria o risco de óbito em 7,1 vezes ($p = 0,002^*$). Já o paciente com mielite torácica e disfunção esfinteriana apresentou aumento da chance de óbito em 5,1 vezes ($p = 0,0089^*$). Nenhum dos estudos revisados inclui em suas análises estas variáveis. Além disso, a presença de síndrome do tronco encefálico representou um aumento da chance de óbito em 6,3 vezes ($p = 0,004^*$). Quando analisada a população anti-AQP 4 positiva o risco para o óbito subiu em 4,4 vezes ($p = 0,05^*$). Novamente os estudos revisados não incluíram estas variáveis para a mortalidade.

6.4. MORTALIDADE

A taxa de mortalidade da população ENMO ainda não é bem estabelecida. Segundo autores europeus a mortalidade destes pacientes se situaria entre 2,9% a 4,2%, segundo Jarius et al. (2012) Höftberger et al. (2015). Um estudo dinamarquês realizado por Asgari et al. (2011), no entanto, demonstrou uma taxa de mortalidade de 7,1%. Ainda assim, estas taxas são muito inferiores àsquelas descritas em países em desenvolvimento, como o estudo indiano de Pandit et al. (2013) e das Antilhas Francesas por Cabre et al. (2009), que apontavam valores de 17% e 25%, respectivamente. No Brasil dois estudos anteriores também encontraram altas taxas de mortalidade. Enquanto que Bichuetti et al. (2009) encontrou uma taxa de mortalidade de 14,3%, Papais-Alvarenga et al. (2002) revelou uma taxa de 25% dos casos. Já este estudo identificou entre a população estudada uma taxa de mortalidade de 18,3%. Mais alarmante ainda foi a mortalidade do grupo com anti-AQP 4 positivo: 27,1%. Quando comparada com a taxa de mortalidade de 6,25% do grupo negativo para o anticorpo constatou-se um aumento em 5,5 vezes da chance de óbito para a população anti-AQP 4 positiva ($p = 0,02^*$).

Poucos estudos se propõem a analisar as causas de óbito destes pacientes. Segundo estudo realizado por Cabre et al. (2009) com 96 pacientes provenientes de Cuba e das Antilhas Francesas a taxa de mortalidade encontrada foi de 25% (24) dos casos. O autor descreve que 75% (18) dos casos foram a óbito devido insuficiência respiratória após surto medular e 8,3% (2) após lesão hipotalâmica complicada com hipotermia severa ou secreção inapropriada de hormônio anti-diurético. No entanto o estudo não contemplou as causas de óbito de 16,6% (4) dos pacientes. De acordo com Pandit et al. (2013), 17% (12) dos casos descritos na Índia foram a óbito devido a sepse de focos urinário e/ou respiratório. Novamente porém a quantificação dos casos não é relatada. No Brasil, Bichuetti et al. (2009) acompanhou ao longo de oito anos 41 pacientes com diagnóstico de ENMO e registrou entre estes apenas 12,2% (5) de óbito. O autor listou a mielite cervical com insuficiência respiratória e a sepse como causas do óbito, mas não as quantificou entre os pacientes falecidos. Com o objetivo de esclarecer essa casuística, o presente estudo identificou 18,3% (15) de óbitos. Entre os pacientes falecidos 66,7% (10) dos casos foram relacionados a sepse,

seja de origem pulmonar, urinária e/ou cutânea. Apenas 1 indivíduo teve registro de óbito por TEP e outros 4 não tiveram a causa de óbito determinada.

7. CONCLUSÕES

1. A doença do ENMO apresenta alta taxa de mortalidade (27,1%) e características específicas permitem o reconhecimento precoce de fatores preditores para o óbito.
2. A sorologia para o anticorpo anti-AQP 4 não serve somente para diagnóstico, mas também como alerta para maior risco de mortalidade dos pacientes (OR: 5,5). Além disso, outros fatores relacionados com maior mortalidade são:
  - Sexo masculino (OR: 3,7);
  - Sexo feminino com anti-AQP 4 positivo (OR: 8,7);
  - Primeiro surto com mielite cervical (OR: 3,6);
  - Maior idade ao primeiro surto;
  - Maior EDSS após primeiro ano de doença;
  - Índice de IgG elevado (OR: 5,1);
  - Mielite central (OR: 11,59), extensa (16,37), com realce ao Gd (15,31) ou com disfunção esfincteriana (10,68)
  - Mielite cervical (OR: 3,6), central (OR: 3,2), extensa (OR: 4,3) ou com realce ao Gd à RM (OR: 6,3);
  - Mielite torácica central (OR: 8,8), extensa (OR: 13,6), com realce ao Gd à RM (OR: 7,1) ou com disfunção esfincteriana (OR: 5,1);
  - Síndrome de tronco encefálico (OR: 6,3).
3. Em contrapartida o primeiro surto da doença com neurite óptica apresentou-se como variável menos ligada ao óbito entre os pacientes estudados.
4. Entre as causas de óbito identificadas a sepse se revelou o maior risco à vida destes pacientes. Entre as possíveis causas estão os déficits sequelares à doença, como disfunção esfincteriana, maior risco de disfagia e broncoaspiração, e o tratamento imunossupressor ao qual o paciente é submetido. Independentemente, os pacientes com

diagnóstico de doença do ENMO necessitam de maior atenção e cuidados para evitar e tratar precocemente infecções que venham a pôr em risco suas vidas.

8. ANEXO A – DESCRIÇÃO POPULACIONAL

	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Pacientes	82	48 (60%)	32 (40%)	
Sexo feminino	72 (87,8%)	42 (87,5%)	29 (90,6%)	
Proporção sexo (F:M)	7,2:1	7:1	9,6:1	0,73
Idade do 1º surto (média) - anos	35,3±14,8	38,1±15,6	30,5±12,5	0,025*
EDSS do 1º surto (média)	4,0±2,2	3,9±2,2	4,1±2,1	0,841

Topografia 1º surto	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Neurite óptica	39 (47,6%)	25 (52,1%)	14 (43,7%)	0,35
Unilateral	33 (40,2%)	21 (43,7%)	12 (37,5%)	0,58
Bilateral	06 (7,3%)	04 (8,3 %)	02 (6,2%)	1,00
Mielite	42 (51,2%)	26 (54,2%)	14 (43,8%)	0,36
Cervical	20 (24,4%)	14 (29,2%)	06 (18,8%)	0,29
Torácica	28 (34,1%)	17 (35,4%)	09 (28,1%)	0,50
Tronco encefálico	15 (18,3%)	04 (8,3%)	11 (34,4%)	0,003*
Área postrema	07 (8,5%)	06 (12,5%)	01 (3,1%)	0,23
1º surto multifocal	18 (21,9%)	13 (27,1%)	06 (15,6%)	0,23
2 sítios	10 (12,2%)	08 (16,7%)	02 (6,2%)	0,30
≥ 3 sítios	08 (9,8%)	05 (10,4%)	03 (9,4%)	1,00

Evolução	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Tempo até 2º surto (média) - meses	19±41,7	19,8±49,4	17,8±25,3	0,426
Nº surtos no 1º ano (média)	2±1,2	2,2±1,1	1,8±1,2	0,06
EDSS após 1º ano (média)	4,4±2,4	4,8±2,5	3,8±2,2	0,11
Tempo de doença (média) - anos	8,5±7,4	7,9±6,6	9,4±8,6	0,442
Diagnóstico prévio de EM	15 (18,3%)	07 (14,6%)	08 (25%)	0,24
EDSS atual	5,7±2,9	6,5±2,9	4,3±2,3	0,001*

Análise líquórica	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Proteína (média) – mg/dL	48,7±48,6	54,1±60,9	41,4±22,8	0,348
Hiperproteínoorraquia	20/71 (28,2%)	13/48 (27,1%)	07/32 (21,9%)	1,00
Presença de BOC	16/32 (50%)	09/18 (50%)	06/13 (46,1%)	1,00
Índice de IgG (média)	0,65±0,43	0,69±0,51	0,61±0,30	0,301
Índice de IgG elevado	12/61 (19,7%)	07/35 (20%)	04/25 (16%)	1,00

Topografia de surtos	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Neurite óptica	75 (91,5%)	45 (93,7%)	28 (87,5%)	0,69
Unilateral	21 (25,6%)	15 (31,2%)	06 (18,7%)	0,21
Bilateral	29 (35,4%)	16 (19,5%)	12 (37,5%)	0,70
Alternante	24 (29,3%)	13 (15,8%)	10 (31,2%)	0,69
Quiasma óptico	18 (21,9%)	12 (14,6%)	05 (15,6%)	0,32
Mielite	73 (89%)	46 (95,8%)	25 (78,1%)	0,03*
Central	64 (78%)	44 (91,7%)	19 (59,4%)	0,001*
Extensa	59 (71,9%)	42 (87,5%)	16 (50%)	< 0,001*
Realce ao Gd	46 (56,1%)	33 (68,8%)	13 (40,6%)	0,01*
Atrofia medular	40 (48,8%)	27 (56,3%)	13 (40,6%)	0,17
Disfunção esfíncteriana	52 (63,4%)	35 (72,9%)	15 (46,9%)	0,02*
Mielite cervical	60 (73,2%)	37 (77,1%)	22 (68,7%)	0,41
Central	49 (59,8%)	34 (70,8%)	15 (46,9%)	0,03*
Extensa	44 (53,7%)	32 (66,7%)	12 (37,5%)	0,01*
Realce ao Gd	38 (46,3%)	28 (58,3%)	10 (31,2%)	0,02*
Atrofia medular	27 (32,9%)	19 (39,6%)	08 (25%)	0,18
Mielite torácica	66 (80,5%)	44 (91,7%)	20 (62,5%)	0,001*
Central	55 (67,1%)	40 (83,3%)	14 (43,7%)	< 0,001*
Extensa	48 (58,5%)	37 (77,1%)	10 (31,2%)	< 0,001*
Realce ao Gd	36 (43,9%)	26 (54,2%)	10 (31,2%)	0,04*
Atrofia medular	35 (42,7%)	25 (52,1%)	10 (31,2%)	0,06
Disfunção esfíncteriana	52 (63,4%)	36 (75%)	16 (50%)	0,02*

Síndromes clínicas	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
Tronco encefálico	38 (46,3%)	25 (52,1%)	11 (34,4%)	0,12
Área postrema	25 (30,5%)	15 (31,2%)	10 (31,2%)	1,00
Diencefálica	10 (12,2%)	06 (12,5%)	03 (9,4%)	0,73
Cerebral com lesões típicas	44 (53,7%)	28 (58,3%)	15 (46,9%)	0,31

Tratamento	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo
1ª Droga			
Tempo de início (média) - meses	45,2±61,2	42,2±69,8	50±44,9
AZA	62/72 (86,1%)	35/44 (79,5%)	25/26 (96,1%)
MFM	01/72 (1,4%)	01/44 (2,3%)	0
RTX	03/72 (4,2%)	03/44 (6,8%)	0
CYC	04/72 (5,6%)	03/44 (6,8%)	01/26 (3,8%)
TMO	02/72 (2,8%)	02/44 (4,5%)	0
Droga atual			
Tempo de início (média) - meses	60,9±64,8	55,4±72,3	71±47,6
AZA	33/66 (50%)	18/41 (43,9%)	14/23 (60,9%)
MFM	06/66 (9,1%)	03/41 (7,3%)	02/23 (8,7%)
RTX	22/66 (33,3%)	20/41 (48,8%)	02/23 (8,7%)
CYC	02/66 (3%)	0	02/23 (8,7%)
TMO	01/66 (1,5%)	0	01/23 (4,3%)

Comorbidades	População ENMO	anti-AQP 4 Positivo	Anti-AQP 4 Negativo	Valor p
1 comorbidade	35 (42,7%)	22 (45,8%)	13 (40,6%)	0,65
≥ 2 comorbidades	08 (9,7%)	05 (10,4%)	03 (9,4%)	1,00
SSj	09 (11%)	06 (12,5%)	03 (9,4%)	1,00
LES	09 (11%)	06 (12,5%)	03 (9,4%)	1,00
SAAF	09 (11%)	05 (10,4%)	02 (6,2%)	0,60

9. ANEXO B – PREDITORES DE RISCO PARA O ÓBITO

População ENMO	OR	IC 95	Valor p
Anti-AQP 4 positivo	5,5	1,16 – 26,29	0,02*
Sexo masculino	3,7	0,90 – 15,28	0,06
1º surto com mielite cervical	3,6	1,12 – 11,84	0,03*
Índice de IgG elevado	5,1	1,31 – 20,0	0,002*
Mielite central	11,59	0,66 – 203,74	0,03*
Mielite extensa	16,37	0,94 – 286,11	0,008*
Mielite com realce ao Gd	15,31	1,90 – 123,14	0,001*
Mielite com disfunção esfíncteriana	10,68	1,33 – 86,0	0,008
Mielite cervical	3,6	1,12 – 11,84	0,04*
Mielite cervical central	3,2	1,13 – 16,93	0,08*
Mielite cervical extensa	4,3	1,13 – 16,93	0,02*
Mielite cervical com realce ao Gd	6,3	1,62 – 24,51	0,004*
Mielite torácica central	8,8	1,10 – 71,59	0,03*
Mielite torácica extensa	13,6	1,69 – 109,26	0,002*
Mielite torácica com realce ao Gd	7,1	1,84 – 27,93	0,002*
Mielite torácica com disfunção esfíncteriana	5,1	1,33 – 86,00	0,0089*
Síndrome de tronco encefálico	6,3	1,62 – 24,51	0,004*

População anti-AQP 4 Positiva	OR	IC 95	Valor p
Sexo feminino	8,7	1,05 – 72,20	0,04*
Mielite com realce ao Gd	8	0,93 – 68,62	0,04*
Mielite cervical com realce ao Gd	5,8	1,12 – 30,12	0,05*
Síndrome de tronco encefálico	4,4	1,041 – 19,01	0,05*

10. BIBLIOGRAFIA

ABOUL-ENEIN, F.; SEIFERT-HELD, T.; MADER, S.; KUENZ, B.; LUTTEROTTI, A.; RAUSCHKA, H.; ROMMER, P.; LEUTMEZER, F.; VASS, K.; FLAMM-HORAK, A.; STEPANSKY, R.; LANG, W.; FERTL, E.; SCHLAGER, T.; HELLER, T.; EGGERS, C.; SAFOSCHNIK, G.; FUCHS, S.; KRAUS, J.; ASSAR, H.; GUGGENBERGER, S.; REISZ, M.; SCHNABL, P.; KOMPOSCH, M.; SIMSCHITZ, P.; SKROBAL, A.; MOSER, A.; JESCHOW, M.; STADLBAUER, D.; FREIMÜLLER, M.; GUGER, M.; SCHMIDEGG, S.; FRANTA, C.; WEISER, V.; KOPPI, S.; NIEDERKORN-DUFT, M.; RABER, B.; SCHMEISSNER, I.; JECEL, J.; TINCHON, A.; STORCH, M. K.; REINDL, M.; BERGER, T.; KRISTOFERITSCH, W. "Neuromyelitis optica in Austria in 2011: to bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people." **PLoS One**, 8 (2013): e79649.

APIWATTANAKUL, M.; POPESCU, B. F.; MATIELLO, M. "Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica." **Ann Neurol** 68 (2010): 757–61.

ASGARI, N.; LILLEVANG, S. T.; SKEJOE, H. P.; FALAH, M.; STENAGER, E.; KYVIK, K. O. "A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians." **Neurology**, 76 (2011): 1589–95.

ASGARI, N. "Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO)." **Dan Med J**, 60 (2013): B4730.

BERKOVICH, R. "Treatment of acute relapses in multiple sclerosis." **Neurotherapeutics**, 10 (2013): 97-105.

BICHUETTI, D. B.; OLIVEIRA, E. M.; SOUZA, N. A.; RIVERO, R. L.; GABBAI, A. A. "Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors." **Mult Scler**, 15 (2009): 613-9.

BIZZOCO, E.; LOLLI, F.; REPICE, A. M.; HAKIKI, B.; FALCINI, M.; BARILARO, A.; TAIUTI, R.; SIRACUSA, G.; AMATO, M. P.; BIAGIOLI, T.; LORI, S.; MORETTI, M.; VINATTIERI, A.; NENCINI, P.; MASSACESI, L.; MATÀ, S. "Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution." **J Neurol**, 256 (2009): 1891-8.

CABRE, P.; GONZÁLEZ-QUEVEDO, A.; BONNAN, M.; SAIZ, A.; OLINDO, S.; GRAUS, F.; SMADJA, D.; MERLE, H.; THOMAS, L.; CABRERA-GOMEZ, J. A. "Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death." **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 80 (2009): 1162-4.

CABRERA-GÓMEZ, J. A.; KURTZKE, J. F.; GONZÁLEZ-QUEVEDO, A.; LARA-RODRÍGUEZ R. "An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba." **J Neurol**, 256 (2009): 35-44.

CAPKUN, G.; DAHLKE, F.; LAHOZ, R.; NORDSTROM, B.; TILSON, H. H.; CUTTER, G.; BISCHOF, D.; MOORE, A.; SIMEONE, J.; FRAEMAN, K.; BANCKEN, F.; GEISSBÜHLER, Y.; WAGNER, M.; COHAN, S. "Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database." **Mult Scler Relat Disord**, 4 (2015): 546-54.

CHRISTIANSEN, C. F. "Risk of vascular disease in patients with multiple sclerosis: a review." **Neurol Res**, 34 (2012): 746-53.

COLLONGUES, N.; MARIGNIER, R.; ZÉPHIR, H.; PAPEIX, C.; BLANC, F.; RITLÉNG, C.; TCHIKVILADZÉ, M.; OUTTERYCK, O.; VUKUSIC, S.; FLEURY, M.; FONTAINE, B.; BRASSAT, D.; CLANET, M.; MILH, M.; PELLETIER, J.; AUDOIN, B.; RUET, A.; LEBRUN-FRENAY, C.; THOUVENOT, E.; CAMU, W.; DEBOUVERIE, M.; CRÉANGE, A.; MOREAU, T.; LABAUGE, P.; CASTELNOVO, G.; EDAN, G.; LE PAGE, E.; DEFER, G.; BARROSO, B.; HEINZLEF, O.; GOUT, O.; RODRIGUEZ, D.; WIERTLEWSKI, S.; LAPLAUD, D.; BORGEL, F.; TOURNIAIRE, P.; GRIMAUD, J.; BROCHET, B.; VERMERSCH, P.; CONFAVREUX, C.; DE SEZE, J. "Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients." **Neurology**, 74 (2010): 736-42.

COLLONGUES, N.; MARIGNIER, R.; ZEPHIR, H. "Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset." **Neurology**, 75 (2010): 1084-8.

COSSBURN, M.; TACKLEY, G.; BAKER, K.; INGRAM, G.; BURTONWOOD, M.; MALIK, G.; PICKERSGILL, T.; TE WATER NAUDÉ, J.; ROBERTSON, N. "The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales." **Eur J Neurol**, 19 (2012): 655-9.

DEVIC, E. "Myélite subaiguë compliquée de névrite optique." **Bull Med**, v. 8, n. 1, p. 1033-4, 1894.

DOWNER, J. J.; LEITE, M. I.; CARTER, R.; PALACE, J.; KÜKER, W.; QUAGHEBEUR, G. "Diagnosis of neuromyelitis optica (NMO) spectrum disorders: is MRI obsolete?" **Neuroradiology**, 54 (2012): 279-85.

HÖFTBERGER, R.; SEPÚLVEDA, M.; ARMANGUE, T.; BLANCO, Y.; ROSTÁSY, K.; COBO CALVO, A.; OLASCOAGA, J.; RAMIÓ-TORRENTÀ, L.; REINDL, M.; BENITO-LEÓN, J.; CASANOVA, B.; ARRAMBIDE, G.; SABATER, L.; GRAUS, F.; DALMAU, J.; SAIZ, A. "Antibodies to MOG and AQP 4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease." **Mult Scler**, 21 (2014): 866-74.

JARIUS, S.; WILDEMANN, B. "The history of neuromyelitis optica." **J Neuroinflammation**, 10 (2013): 8.

JARIUS, S.; LANA-PEIXOTO, M.; LEVY, M.; SIMON, J. H.; TENEMBAUM, S.; TRABOULSEE, A. L.; WATERS, P.; WELLIK, K. E.; WEINSHENKER, B. G. INTERNATIONAL PANEL FOR NMO DIAGNOSIS. "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders." **Neurology**, 85 (2015): 177-89

JARIUS, S.; RUPRECHT, K.; WILDEMAN, B. "Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients." **J Neuroinflammation**, 9 (2012): 14.

KIM, S. H.; KIM, W.; LI, X. F.; JUNG, I. J.; KIM, H. J. "Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity." **Neurology**, 78 (2012): 1179-85.

KIM, W.; KIM, S. H.; LEE, S. H.; LI, X. F.; KIM, H. J. "Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder." **Mult Scler**, 17 (2011): 1107-12.

KIRA, J. "Multiple sclerosis in the Japanese population." **Lancet Neurol**, 2 (2003): 117-27.

KITLEY, J.; LEITE, M. I.; NAKASHIMA, I.; WATERS, P.; MCNEILLIS, B.; BROWN, R.; TAKAI, Y.; TAKAHASHI, T.; MISU, T.; ELSONE, L.; WOODHALL, M.; GEORGE, J.; BOGGILD, M.; VINCENT, A.; JACOB, A.; FUJIHARA, K.; PALACE, J. "Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan." **Brain**, 135 (2012): 1834-49.

KITLEY, J.; LEITE, M. I.; KÜKER, W.; QUAGHEBEUR, G.; GEORGE, J.; WATERS, P.; WOODHALL, M.; VINCENT, A.; PALACE, J. "Longitudinally extensive transverse myelitis with and without aquaporin 4 antibodies." **JAMA Neurol**, 70 (2013): 1375-81.

KREMER, L.; MEALY, M.; JACOB, A. "Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients." **Mult Scler** 20 (2014): 843-7.

KUROIWA, Y.; IGATA, A.; ITAHARA, K.; KOSHIJIMA, S.; TSUBAKI, T. "Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases." **Neurology**, 25 (1975): 845-51.

KUROIWA, Y.; HUNG, T.P.; LANDSBOROUGH, D.; PARK, C. S.; SINGHAL, B. S. "Multiple sclerosis in Asia." **Neurology**, 27 (1977): 188-92.

KITLEY, J.; LEITE, M. I.; NAKASHIMA, I.; WATERS, P.; MCNEILLIS, B.; BROWN, R.; TAKAI, Y.; TAKAHASHI, T.; MISU, T.; ELSONE, L.; WOODHALL, M.; GEORGE, J.; BOGGILD, M.; VINCENT, A.; JACOB, A.; FUJIHARA, K.; PALACE, J. "Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan." **Brain**, 135 (2012): 1834-49.

KITLEY, J.; LEITE, M. I.; KÜKER, W.; QUAGHEBEUR, G.; GEORGE, J.; WATERS, P.; WOODHALL, M.; VINCENT, A.; PALACE, J. "Longitudinally extensive transverse myelitis with and without aquaporin 4 antibodies." **JAMA Neurol**, 70 (2013): 1375-81.

KITLEY, J.; WOODHALL, M.; WATERS, P.; "Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype". **Neurology**, 79 (2012): 1273-1277

LANA-PEIXOTO, M. A. "Devic's neuromyelitis optica: a critical review." **Arq Neuropsiquiatr**, 66 (2008): 120-38.

LENNON, V. A.; WINGERCHUK, D. M.; KRYZER, T. J.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C. F.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, B.G. "A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis." **Lancet**, 364 (2004): 2106–12.

LENNON, V. A.; KRYZER, T. J.; PITTOCK, S. J.; VERKMAN, A. S.; HINSON, S. R. "IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel." **J Exp Med**, 202 (2005): 473–7.

MAGANA, S. M.; MATIELLO, M.; PITTOCK, S. J. "Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders." **Neurology**, 72 (2009): 712–7.

MANDLER, R. N. "Neuromyelitis optica - Devic's syndrome, update." **Autoimmun Rev**, 5 (2006): 537-43.

MARIGNIER, R.; BERNARD-VALNET, R.; GIRAUDON, P.; COLLONGUES, N.; PAPEIX, C.; ZÉPHIR, H.; CAVILLON, G.; ROGEMOND, V.; CASEY, R.; FRANGOULIS, B.; DE SÈZE, J.; VUKUSIC, S.; HONNORAT, J.; CONFAVREUX, C; NOMADMUS STUDY GROUP. "Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity." **Neurology**, 80 (2013):2194–200.

MARRIE, R. A.; BERNSTEIN, C. N.; PESCHKEN, C.A.; HITCHON, C. A.; CHEN, H.; FRANSOO, R.; GARLAND, A. "Intensive care unit admission in multiple sclerosis: increased incidence and increased mortality." **Neurology**, 82 (2014): 2112-9.

MARROSU, M. G.; COCCO, E.; LAI, M.; SPINICCI, G.; PISCHEDDA, M. P.; CONTU, P. "Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study." **Lancet**, 359 (2002): 1461-5.

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**, 70 (2008): 2197-200.

MEALY, M. A.; WINGERCHUK, D. M.; GREENBERG, B. M.; LEVY, M. "Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis." **Arch Neurol**, 69 (2012):1176-80.

MILLER D. H.; WEINSHENKER, B. G.; FILIPPI, M.; BANWELL, B. L.; COHEN, J. A.; FREEDMAN, M. S.; GALETTA, S. L.; HUTCHINSON, M.; JOHNSON, R. T.; KAPPOS, L.; KIRA, J.; LUBLIN, F. D.; MCFARLAND, H. F.; MONTALBAN, X.; PANITCH, H.; RICHERT, J. R.; REINGOLD, S. C.; POLMAN, C. H. "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach." **Mult Scler**, 14 (2008): 1157–1174.

MISU, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. "Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica." **Neurology**, 65 (2005): 1479–82.

MODER, K.; WEINSHENKER, B. G. "Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity." **Arch Neurol**, 65 (2008): 78–83.

MONTGOMERY, S.; HILLERT, J.; BAHMANYAR, S. "Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients." **Eur J Neurol**, 20 (2013): 1153-60.

O'RIORDAN, J. I.; GALLAGHER, H. L.; THOMPSON, A. J.; HOWARD, R. S.; KINGSLEY, D. P.; THOMPSON, E. J.; MCDONALD, W. I.; MILLER, D. H. "Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica." **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 60 (1996): 382-7.

PANDIT, L.; ASGARI, N.; APIWATTANAKUL, M.; PALACE, J.; PAUL, F.; LEITE, M. I.; KLEITER, I.; CHITNIS, T.; GJCF INTERNATIONAL CLINICAL CONSORTIUM & BIOREPOSITORY FOR NEUROMYELITIS OPTICA. "Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review." **Mult Scler**, 21 (2015): 845-53.

PANDIT, L.; MUSTAFA, S.; KUNDER, R.; SHETTY, R.; MISRI, Z.; PAI, S.; SHETTY, R. "Optimizing the management of neuromyelitis optica and spectrum disorders in resource poor settings: Experience from the Mangalore demyelinating disease registry." **Ann Indian Acad Neurol**, 16 (2013): 572-6.

PAPAI-ALVARENGA, R. M.; MIRANDA-SANTOS, C. M.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DE ALMEIDA, A. M.; OLIVEIRA, S.; BASILIO DE OLIVEIRA, C. A.; ALVARENGA, H.; POSER, C. M. "Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients." **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 73 (2002): 429-35.

PATTEN, S. B.; BECK, C. A.; WILLIAMS, J. V.; BARBUI, C.; METZ, L. M. "Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective." **Neurology**, 61 (2003): 1524-7.

PITTOCK, S. J.; LENNON, V. A.; DE SEZE, J.; VERMERSCH, P.; HOMBURGER, H. A.; WINGERCHUK, D. M.; LUCCHINETTI, C. F.; ZEPHIR, H.; POPPE, A. Y.; LAPIERRE, Y.; MELANCON, D. "Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement." **Mult Scler**, 11 (2005): 617–21.

POPESCU, B. F.; LENNON, V. A.; PARISI, J. E. "Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications." **Neurology**, 76 (2011): 1229–37.

QUEK, A. M.; MCKEON, A.; LENNON, V. A.; MANDREKAR, J. N.; IORIO, R.; JIAO, Y.; COSTANZI, C.; WEINSHENKER, B. G.; WINGERCHUK, D. M.; LUCCHINETTI, C. F.; SHUSTER, E. A.; PITTOCK, S. J. "Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity." **Arch Neurol**, 69 (2012): 1039-43.

RIVERA, J. F.; KURTZKE, J. F.; BOOTH, V. J.; CORONA, V. T. "Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico." **J Neurol**, 255 (2008): 710-5.

SATO, D.K.; CALLEGARO, D.; LANA-PEIXOTO, M.A.; WATERS, P.J.; DE HAIDAR JORGE, F. M.; TAKAHASHI, T.; NAKASHIMA, I.; APOSTOLOS-PEREIRA, S. L.;

TALIM, N.; SIMM, R. F.; LINO, A. M.; MISU, T.; LEITE, M. I.; AOKI, M.; FUJIHARA, K. "Distinction between MOG antibody-positive and AQP 4 antibody-positive NMO spectrum disorders." **Neurology**, 82 (2014): 474-81.

SAHRAIAN, M. A.; MOINFAR, Z.; KHORRAMNIA, S.; EBRAHIM, M. M. "Relapsing neuromyelitis optica: demographic and clinical features in Iranian patients." **Eur J Neurol**, 17 (2010): 794-9.

SILBERMANN, S. J.; "Devic's disease: A clinical review and case report." **J Nerv Ment Dis**, 102 (1945): 107-120.

SIRITHO, S.; NAKASHIMA, I.; TAKAHASHI, T.; FUJIHARA, K.; PRAYOONWIWAT, N. "AQP 4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems." **Neurology**, 77 (2011): 827-34.

TAKAHASHI, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; MISU, T.; MIYAZAWA, I.; NAKAMURA, M.; WATANABE, S.; SHIGA, Y.; KANAOKA, C.; FUJIMORI, J.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. "Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre." **Brain**, 130 (2007): 1235-43.

VERNANT, J. C.; CABRE, P.; SMADJA, D. "Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome." **Neurology**, 48 (1997): 58-64.

WATERS P. J.; PITTOCK, S.J.; BENNETT, J. L.; JARIUS, S.; WEINSHENKER, B. G.; WINGERCHUK, D. M. "Evaluation of aquaporin-4 antibody assays." **Clin Exp Neuroimmunol**, 5(2014): 290-303.

WEINSHENKER, B. G.; WINGERCHUK, D. M.; VUKUSIC, S. "Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis." **Ann Neurol** 59 (2006): 566-9.

WINGERCHUK, D. M.; LENNON, V. A.; PITTOCK, S. J.; LUCCHINETTI, C. F.; WEINSHENKER, B. G. "Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica." **Neurology**, 66 (2006): 1485-9.

WINGERCHUK, D. M.; BANWELL, B.; BENNETT, J. L.; CABRE, P.; CARROLL, W.; CHITNIS, T.; DE SEZE, J.; FUJIHARA, K.; GREENBERG, B.; JACOB, A.;

WINGERCHUK, D. M.; HOGANCAMP, W. F.; O'BRIEN, P. C.; WEINSHENKER, B. G. "The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)." **Neurology**, 22 (1999): 1107-14.

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