

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

**RENATA DO AMARAL MORETO CARAVELAS**

**Avaliação da função retiniana por meio do  
eletrorretinograma de campo total com protocolo  
fotópico estendido em pacientes com espectro da  
neuromielite óptica**

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

**RENATA DO AMARAL MORETO CARAVELAS**

**Avaliação da função retiniana por meio do  
eletrorretinograma de campo total com protocolo  
fotópico estendido em pacientes com espectro da  
neuromielite óptica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos  
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-  
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. André Márcio  
Vieira Messias**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2023**

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

Caravelas, Renata do Amaral Moreto

Avaliação da função retiniana por meio do eletrorretinograma de campo total com protocolo fotópico estendido em pacientes com espectro da neuromielite óptica. / Renata do Amaral Moreto Caravelas; Orientador, André Márcio Vieira Messias. Ribeirão Preto. 2023.

97p.: 23il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Espectro da neuromielite óptica. 2. Eletrorretinograma. 3. Visão em doenças desmielinizantes.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluna:** Renata do Amaral Moreto Caravelas

**Título:** Avaliação da função retiniana por meio do eletrorretinograma de campo total com protocolo fotópico estendido em pacientes com espectro da neuromielite óptica.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ***Dedicatória***

*Aos meus pais, Roberto e Adélia, que sempre se sacrificaram em prol das filhas e dos netos, com amor incondicional*

*Ao meu esposo, David, pelo amor e companheirismo constante.*

*Aos meus filhos, Miguel e Nicolas, razões da minha vida, pelo tempo despendido em prol deste projeto.*

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiro a Deus, por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Ao Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias, meu orientador, pela orientação, pelas análises estatísticas, ensino brilhante e por dividir seus valiosos conhecimentos. Sou grata pelo cuidado, pela atenção, paciência e pelo compromisso a mim confiado.

À Katharina Messias, minha amiga e companheira de ambulatório. Sou grata pelo compartilhamento de seus conhecimentos extraordinários e por todo tempo e auxílio dados para a realização deste estudo. Sem você ele não seria possível.

À querida Maria Cecília Onofre, Ceci, pessoa que me ajudou em demasia no cumprimento dos prazos da pós-graduação. Grata pela sua confiança e humanidade.

À Maria Lúcia Habib Simões, querida Malu, pessoa que sempre terá minha admiração, pelo seu carinho, companheirismo e constantes ensinamentos.

Ao professor João Marcello Fortes Furtado, por ser quem mais me incentiva a trilhar os caminhos da vida acadêmica. Sempre grata por seus conselhos, pelo apoio e pela parceria em diferentes trabalhos.

Aos professores Eduardo Melani Rocha, Jayter Silva de Paula e Rodrigo Jorge, por terem sempre me apoiado e confiado em mim.

Aos queridos *fellows* Kelvin Ferrari Corniani e Lucas de Moraes, pela paciência, pelo companheirismo e aplicação no ambulatório durante a realização deste estudo.

Às queridas Lucelia, Andreia, Alessandra, Cheila, Claudia e Elisete, pelo cuidado e atenção dispensados aos pacientes.

Aos queridos Rogério, Rita e Edson, funcionários da secretaria do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela amizade e ajuda sempre.

Aos pacientes do Ambulatório de Neuroftalmologia da Divisão de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, que participaram deste estudo e contribuíram para minha formação profissional.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela minha graduação e agora pela oportunidade de realizar minha pós-graduação.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste estudo.

## ***Apoio Financeiro***

*Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio para a realização deste estudo.*

## ***Epígrafe***

*A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada.*

Albert Einstein

***Resumo***

---

CARAVELAS, R. A. M. **Avaliação da função retiniana por meio do Eletrorretinograma de campo total com protocolo fotópico estendido em pacientes com espectro da neuromielite óptica.** 2023. 97f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** A neurite óptica (NO) é uma das manifestações clínicas mais comuns observadas em doenças desmielinizantes do sistema nervoso central como no espectro da Neuromielite óptica (NMOSD) que abrange a doença com positividade para anticorpo contra a Aquaporina 4 (AQP4+) e anticorpo contra a glicoproteína da bainha de mielina do oligodendrócito (MOG+). O dano retiniano também ocorre nestas doenças e pouco foi descrito sobre a função visual com Eletrorretinograma (ERG) e sua correlação com o dano estrutural observado pela tomografia de coerência óptica (OCT). **Objetivos:** Avaliar a função retiniana pelo ERG com protocolo fotópico estendido em pacientes com NMOSD. Reportar alterações estruturais da retina nesses pacientes observadas na OCT, e investigar eventuais correlações com o ERG; comparar função e estrutura da retina de pacientes com AQP4+ e MOG+. **Casuística e Métodos:** Foram incluídos 40 pacientes, sendo, 25 com AQP4+ (50 olhos) e 15 com MOG+ (30 olhos) que realizaram avaliação oftalmológica completa, OCT e ERG com protocolo estendido. **Resultados:** Houve perda na camada de fibra nervosa peripapilar (CFNp) mais acentuada nos olhos com NO do grupo AQP4+ nos setores superior ( $p=0,0030$ ) e inferior ( $p=0,0236$ ) do nervo óptico. Na mácula foi observado afinamento nas camadas células ganglionares (CCG) e plexiforme interna (CPI) dos olhos com NO do grupo AQP4+. A camada nuclear interna (CNI) apresentou aumento da espessura nos olhos dos dois grupos, AQP4+ e MOG+. Na avaliação pelo ERG, a onda fotópica negativa (PhNR) mostrou amplitude menor nos olhos com AQP4+, sendo a média de  $-22,2 \mu\text{V}$  com DP de  $\pm 3,0 \mu\text{V}$ , enquanto no grupo MOG+ a média foi de  $-36,0 \mu\text{V}$  com DP de  $\pm 3,8 \mu\text{V}$  ( $p=0,0179$ ). Houve correlação entre afinamento da CFNm e CCG com menor amplitude da PhNR. No ERG estendido, não houve diferença entre os grupos controle, AQP4+ e MOG+, porém, houve correlação do afinamento do complexo externo da retina (fotorreceptores e epitélio pigmentado) com menor valor do parâmetro  $x_0$  da colina fotópica nos olhos com NO do grupo AQP4+. **Conclusões:** a onda PhNR mostrou diferença entre os grupos, sendo menor a resposta em olhos com NO por AQP4+. O ERG pelo protocolo estendido não se mostrou alterado, não havendo indícios de comprometimento de fotorreceptores e camada média da retina nos olhos de pacientes dos dois sorotipos (AQP4+ e MOG+). Os dados mostraram, de forma inédita, que o fenômeno do PH não depende da função da retina interna e externa, mas resulta principalmente da camada média da retina, mais especificamente das células bipolares.

**Palavras-chave:** Espectro da neuromielite óptica. Eletrorretinograma. Neurite Óptica.

***Abstract***

---

CARAVELAS, R. A. M. **Evaluation of retinal function using a full-field electroretinogram with an extended photopic protocol in patients with neuromyelitis optica spectrum.** 2023. 97f. Thesis (Doctoral) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introduction:** Optic neuritis (ON) is one of the most common clinical manifestations seen in demyelinating diseases of the central nervous system, such as Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), which encompasses disease with positivity for antibodies against Aquaporin 4 (AQP4+) and antibodies against myelin sheath glycoprotein of oligodendrocytes (MOG+). Retinal damage also occurs in these diseases, and little has been described about visual function with the electroretinogram (ERG) and its correlation with structural damage observed by optical coherence tomography (OCT). **Objectives:** To evaluate retinal function by ERG with an extended photopic protocol in patients with NMOSD. To report retinal structural changes in these patients observed on OCT, and to investigate possible correlations with ERG; to compare retinal function and structure of AQP4+ and MOG+ patients. **Casuistic and Methods:** Forty patients were included, 25 with AQP4+ (50 eyes) and 15 with MOG+ (30 eyes), who underwent complete ophthalmological evaluation, OCT, and ERG with an extended protocol. All patients signed an informed consent form. **Results:** There was a more pronounced loss of the peripapillary nerve fiber layer (pNFL) in the NO eyes of the AQP4+ group in the superior ( $p=0.0030$ ) and inferior ( $p=0.0236$ ) sectors of the optic nerve. In the macula, thinning was observed in the ganglion cell (GCC) and inner plexiform (IPL) layers of the NO eyes of the AQP4+ group. The inner nuclear layer (CNI) showed increased thickness in the eyes of both groups, AQP4+ and MOG+. In the ERG evaluation, the negative photopic wave (PhNR) showed lower amplitude in the eyes with AQP4+, with a mean of  $-22.2 \mu\text{V}$  with a SD of  $\pm 3.0 \mu\text{V}$ , while in the MOG+ group the mean was  $-36.0 \mu\text{V}$  with a SD of  $\pm 3.8 \mu\text{V}$  ( $p=0.0179$ ). There was a correlation between CFNm and GCC thinning and lower PhNR amplitude. In the extended ERG, there was no difference between the control, AQP4+, and MOG+ groups, however, there was a correlation between the thinning of the outer retinal complex (photoreceptors and pigment epithelium) and a lower value of the x0 parameter of the photopic choline in the NO eyes of the AQP4+ group. **Conclusions:** The PhNR waveform showed a difference between groups, with a lower response in NO-deficient eyes by AQP4+. The ERG by the extended protocol was not altered, with no evidence of impairment of photoreceptors or the retinal middle layer in the eyes of patients of both serotypes (AQP4+ and MOG+). The data showed, in an unprecedented way, that the phenomenon of PH does not depend on the function of the inner and outer retina, but results mainly from the middle layer of the retina, more specifically from bipolar cells.

**Keywords:** Neuromyelitis óptica spectrum disorders. Electroretinogram. Optic neuritis.

## ***Lista de Figuras***

---

<b>Figura 1 -</b>	Exemplo de resposta elétrica medida no ERG de campo total após estimulação da retina de animal (rato) adaptado ao escuro por 12 horas. Após a estimulação com flash de luz de 10 cd.s/m <sup>2</sup> por 4 ms, observa-se a onda a gerada pela hiperpolarização dos fotorreceptores, seguida pela onda b resultado da despolarização das células bipolares. Sobrepondo a onda b, ocorrem variações rápidas do potencial elétrico, que são os PO, originados na retina interna, principalmente pelas células amácrinas. Ilustração cedida do acervo próprio do Prof. Dr. André Messias.....	33
<b>Figura 2 -</b>	Registro de onda ilustrando a medição da amplitude da PhNR desde a linha de base até o vale da PhNR. Exemplo de registro de paciente incluso no estudo.....	34
<b>Figura 3 -</b>	Representação gráfica da <i>photopic hill</i> , onda formada pela plotagem das amplitudes das ondas b, em microvolts (μV), obtidas como resposta à intensidade do estímulo em candelas por segundo por área (cd.s/m <sup>2</sup> ). Exemplo de registro de paciente incluso no estudo. A altura da colina corresponde a maior amplitude da onda b (h) em microvolts, a intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda b com 50% da amplitude h na parte ascendente da colina fotópica corresponde a x <sub>0</sub> , em microvolts e w que corresponde a largura da Gaussiana, ou abertura do sino .....	36
<b>Figura 4 -</b>	Registro da PhNR com amplitude medida em microvolts, da linha de base até o vale da PhNR após a onda b, com latência entre 65 a 75 milissegundos após o flash luminoso vermelho. Exemplo de registro de paciente incluso no estudo .....	46
<b>Figura 5 -</b>	Ilustração esquemática pelo ETDRS dos setores da área macular. A região da fovéola (C0) representa a espessura retiniana do subcampo central dentro de 1 mm de diâmetro, enquanto que externamente ao subcampo central localiza-se a espessura retiniana dos subsetores extra centrais (superior S1/inferior I1/temporal T1/nasal N1) internos aos 3 mm de diâmetro, além da espessura retiniana dos subsetores extra centrais (superior S2/inferior I2/temporal T2/nasal N2), externos aos 3 mm de diâmetro nos limites do diâmetro de 6 mm .....	47
<b>Figura 6 -</b>	Representação gráfica da pontuação na escala de EDSS para cada um dos grupos e número de pacientes por pontuação. Em vermelho pacientes do grupo AQP4+ e em azul, pacientes do grupo MOG+.....	53
<b>Figura 7 -</b>	Correlação entre pontuação na escala EDSS e número de mielites. Pontos vermelhos representam dados de pacientes do	

	grupo APQ4+, enquanto os azuis são dos casos no grupo MOG+. Houve correlação significativa para o grupo AQP4+ ( $r=0.55$ ; $p<0,0001$ ), mas não para MOG+ ( $r= -0.20$ $p=0,2725$ ).....	54
<b>Figura 8 -</b>	Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95% .....	55
<b>Figura 9 -</b>	Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95%. <b>(A)</b> Medidas da CFNp setor temporal. <b>(B)</b> Medidas da CFNp setor nasal.....	56
<b>Figura 10 -</b>	Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95%. A) Medidas da CFNp setor superior. B) Medidas da CFNp setor inferior .....	57
<b>Figura 11 -</b>	<b>(A)</b> Ilustração da grade macular do protocolo ETDRS com segmentação macular com 9 setores. <b>(B)</b> Setores temporal (T2), superior (S2), nasal (N2) e inferior (I2) avaliados.....	59
<b>Figura 12 -</b>	Colunas representam a porcentagem da espessura das camadas por subsetores maculares em relação ao grupo controle. Barras de erro são intervalos de 95% da média .....	60
<b>Figura 13 -</b>	AV com melhor correção em logMAR em olhos sem história de NO nos grupos de pacientes com AQP4+ e MOG+ .....	62
<b>Figura 14 -</b>	AV com melhor correção em logMAR nos pacientes AQP4+ e MOG+ com uma ou mais NO (CD: conta dedos) .....	63
<b>Figura 15 -</b>	Amplitude da onda b encontrada em olhos com NO dos grupos AQP4+ e MOG+ comparados com grupo controle. Não houve diferença entre os grupos .....	64
<b>Figura 16 -</b>	Tempo implícito da onda b encontrada em olhos com NO dos grupos AQP4+ e MOG+ comparados com grupo controle. Não houve diferença entre os grupos.....	64
<b>Figura 17 -</b>	Exemplo de colina fotópica com parâmetros analisados. H corresponde a altura da colina, em microvolts, $x_0$ , corresponde a	

	intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda b com 50% da amplitude h na parte ascendente da colina fotópica, em microvolts e w que corresponde a largura da Gaussiana, ou abertura do sino.....	65
<b>Figura 18 -</b>	H da amplitude da onda b encontrada em olhos AQP4+ e MOG+ com NO. Não houve diferença entre os grupos. H corresponde à barra verde no gráfico da colina fotópica .....	65
<b>Figura 19 -</b>	Comparação do parâmetro $x_0$ do PH para os grupos. Não houve diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+. $X_0$ corresponde à barra vermelha no gráfico .....	66
<b>Figura 20 -</b>	Comparação do parâmetro w do PH para os grupos. Não houve diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+ .....	66
<b>Figura 21 -</b>	Correlação existente entre $x_0$ e espessura do complexo externo formado por fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (CFEPR) em olhos com NO do grupo AQP4+ .....	68
<b>Figura 22 -</b>	Amplitude das respostas fotópicas negativas (PhNR) em microvolts nos grupos controle, AQP4+ e MOG+ de olhos com NO .....	69
<b>Figura 23 -</b>	Correlação da amplitude da onda PhNR e espessura da CCG em pacientes com uma ou mais NO do grupo AQP4+ .....	70

## ***Lista de Tabelas***

---

---

<b>Tabela 1 -</b>	Características demográficas dos pacientes incluídos.....	50
<b>Tabela 2 -</b>	Etnias dos pacientes inclusos.....	51
<b>Tabela 3 -</b>	Manifestações clínicas dos pacientes com AQP4+.....	51
<b>Tabela 4 -</b>	Número de episódios e porcentagem de NO por grupo.....	51
<b>Tabela 5 -</b>	Apresentação clínica e faixa etária da MOGAD no momento da inclusão do paciente no estudo .....	52
<b>Tabela 6 -</b>	Número de episódios de Mielites por grupo .....	52
<b>Tabela 7 -</b>	Valores de média e desvio padrão (DP) da espessura da CFNp nos setores global, temporal, nasal, superior e inferior, do nervo óptico em olhos dos grupos controle, AQP4+ e MOG+ sem e com NO ( $\geq 1NO$ ).....	58
<b>Tabela 8 -</b>	Valores de média e desvio padrão (DP) da espessura das camadas retinianas por setores em olhos com uma ou mais NO nos grupos AQP4+ e MOG+ com valores de p.....	60
<b>Tabela 9 -</b>	Achados observados no OCT macular de pacientes dos dois grupos .....	61
<b>Tabela 10 -</b>	Correlações entre espessura das camadas retinianas nos subsetores maculares e parâmetros avaliados no PH em olhos com NO do grupo AQP4 positivo (AQP4+) .....	67
<b>Tabela 11 -</b>	Valores de correlação e p entre espessura das camadas retinianas e amplitude da onda PhNR em olhos com uma ou mais NO no grupo AQP4+ positivo (AQP4+) .....	69

## ***Lista de Símbolos e Abreviaturas***

---

<b>μV-</b>	microvolts
<b>ADEM-</b>	Encefalomielite difusa aguda
<b>AQP4+-</b>	Anticorpo IgG-aquaporina 4 positivo
<b>AV-</b>	Acuidade visual
<b>BAV-</b>	Baixa de acuidade visual
<b>C0-</b>	Setor central na região foveolar
<b>CBA-</b>	<i>Cell based assay</i>
<b>CCG-</b>	Camada de células ganglionares
<b>cd.s/m<sup>2</sup>-</b>	Candelas por segundo por área
<b>CFEPR-</b>	Complexo de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina
<b>CFN-</b>	Camada de fibras nervosas
<b>CFNm-</b>	Camada de fibras nervosas macular
<b>CFNp-</b>	Camada de fibras nervosas peripapilar
<b>CNE-</b>	Camada nuclear externa
<b>CNI-</b>	Camada nuclear interna
<b>CPE-</b>	Camada plexiforme externa
<b>CPI-</b>	Camada plexiforme interna
<b>DEP-</b>	Descolamento do epitélio pigmentado
<b>DP-</b>	Desvio padrão
<b>EDI-</b>	<i>Enhanced depth Imaging</i>
<b>EDSS-</b>	Expanded Disability Status Scale

<b>EDTRS-</b>	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
<b>EM-</b>	Esclerose Múltipla
<b>EMM-</b>	Edema macular microcístico
<b>ERG-</b>	Eletrorretinograma
<b>FLAMES-</b>	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
<b>h-</b>	Amplitude da onda b
<b>Hz-</b>	Hertz
<b>I-</b>	Intensidade luminosa
<b>I1-</b>	Subsetor inferior interno
<b>I2-</b>	Subsetor inferior externo
<b>ISCEV-</b>	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
<b>kΩ-</b>	Kilo ohms
<b>kHz-</b>	Kilo hertz
<b>LEDS-</b>	<i>Light-emitting diodes</i>
<b>LEMT-</b>	Mielite transversa longitudinalmente extensa
<b>MER-</b>	Membrana epirretiniana
<b>mfE-</b>	ERG multifocal
<b>MOG+-</b>	Anticorpo IgG-glicoproteína da mielina do oligodendrócito positivo
<b>MOGAD-</b>	Doença associada ao MOG
<b>ms-</b>	Milissegundos
<b>N1-</b>	Onda negativa

<b>N1-</b>	Subsetor nasal interno
<b>N2-</b>	Subsetor nasal externo
<b>nm-</b>	Nanômetros
<b>NMO-</b>	Neuromielite óptica
<b>NMOSD-</b>	Espectro da Neuromielite óptica
<b>NO-</b>	Neurite Óptica
<b>OCT-</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>ONTT-</b>	<i>Optic Neurite Treatment Trial</i>
<b>P1-</b>	Onda Positiva
<b>PERG-</b>	Eletrorretinograma padrão
<b>PH-</b>	<i>Photopic hill</i>
<b>PhNR-</b>	Onda fotópica negativa
<b>PO-</b>	Potenciais oscilatórios
<b>RM-</b>	Ressonância magnética
<b>S1-</b>	Subsetor superior interno
<b>S2- S</b>	ubsetor superior externo
<b>SAP-</b>	Síndrome da área postrema
<b>SNC-</b>	Sistema nervoso central
<b>T1-</b>	Subsetor temporal interno
<b>T2-</b>	Subsetor temporal externo
<b>TCLE-</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido

- w-** Largura da Gaussiana, ou abertura do sino
- x<sub>0</sub>-** Intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda b com 50% da amplitude h

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
1.1. Neurite óptica (NO) e a retina	29
1.2. Eletroretinograma	31
1.3. Eletroretinograma em doenças desmielinizantes	37
1.4. Justificativa	38
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>39</b>
2.1. Objetivo primário	40
2.2. Objetivos secundários	40
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>41</b>
3.1. Considerações éticas	42
3.2. Casuística	42
3.3. Grupos do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)	42
3.3.1. Critérios de inclusão	43
3.3.2. Critérios de exclusão	43
3.4. Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)	43
3.5. Exame oftalmológico	43
3.6. Medida da acuidade visual	44
3.7. Eletroretinograma de campo total (ERG)	44
3.7.1. Protocolo padrão	44
3.7.2. Protocolo fotópico estendido	45
3.7.3. Resposta da onda fotópica negativa (PhNR)	45
3.8. Tomografia de Coerência Óptica (OCT)	46
3.9. Análise estatística	48
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>49</b>
4.1. Resultados demográficos	50
4.2. Tomografia de coerência do nervo óptico	54
4.2.1. Global	54
4.2.2. Setores temporal e nasal	55
4.2.3. Setores superior e inferior	56
4.3. Tomografia de coerência óptica da mácula	58
4.4. Acuidade visual (AV)	61
4.5. Eletroretinograma (ERG)	63
4.5.1. Protocolo padrão	63
4.5.2. Protocolo fotópico estendido	63
4.5.3. Resposta da onda fotópica negativa (PhNR)	68
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>71</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>78</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>80</b>
<b>8. ANEXO</b>	<b>89</b>
<b>9. APÊNDICES</b>	<b>91</b>

## ***1- Introdução***

---

Neuromielite óptica (NMO) foi a denominação usada por Eugène Devic (1858-1930) e Fernans Gault (1873-1936) no início do século XIX para descrever casos de perda da visão associada a paraplegia (DEVIC É, 1894). Anteriormente a doença era conhecida por neuromielite óptica aguda, como tradução do francês de *Neuromyéélite aiguë*. A doença é ainda hoje conhecida por muitos como Doença de Devic (JARIUS; WILDEMANN, 2013).

Uma breve descrição atualizada abordando definições, aspectos epidemiológicos e clínicos em NMO foi incluída nesta introdução para facilitar a compreensão do público ligado exclusivamente a oftalmologia.

Por muito tempo a NMO foi considerada uma variante de maior gravidade da esclerose múltipla (EM). Atualmente, a classificação como “espectro da doença da NMO” (NMOSD) tem sido utilizada. Enquadram-se no NMOSD pacientes com manifestações de neurite óptica (NO), mielite, síndromes cerebrais e do tronco cerebral.

Com a descoberta recente de autoanticorpos do tipo imunoglobulina G foi possível elucidar, mesmo que parcialmente, patogêneses de entidades distintas que compõem o espectro da NMOSD. Pacientes têm sido classificados como soropositivos para o anticorpo IgG-aquaporina 4 (AQP4+) (WINGERCHUK *et al.*, 2015) ou anticorpo IgG-glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG+) (REINDL; WATERS, 2019), ou soronegativos. O anticorpo contra a AQP4 é detectado em aproximadamente 70% dos casos de NMOSD, enquanto MOG+ é positivo em 10 a 30% dos restantes (DINOTO *et al.*, 2022). Com efeito, 10 a 20% dos pacientes são duplamente soronegativos (DINOTO *et al.*, 2022; HOR *et al.*, 2020). Por enquanto, a NMOSD engloba doenças que aparentemente devem pertencer a outros possíveis subgrupos.

Pacientes positivos para AQP4 tem apresentação em faixa etária muito variável entre 15 e 70 anos, idade média de aparecimento por volta dos 40 anos (HOR *et al.*, 2020; WINGERCHUK, 2010) e prevalência variável em diferentes grupos étnicos. Em caucasianos a prevalência é de aproximadamente 1/100.000 habitantes, enquanto em asiáticos e em afrodescendentes a prevalência é maior, 3,5/100.000 e 10/100.000 habitantes, respectivamente (HOR *et al.*, 2020; MEALY *et al.*, 2012; MIYAMOTO *et al.*, 2018). Há predileção pelo sexo feminino, sendo na

população americana, a proporção de gêneros de 6,5 mulheres para 1 homem (MEALY *et al.*, 2012) e na brasileira 5:1 (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2002). De maneira interessante, a predominância de casos no sexo feminino sugere que hormônios sexuais podem influenciar na susceptibilidade à doença (PEREIRA *et al.*, 2015).

Já os casos de anticorpo MOG+, ou doença associada ao MOG (MOGAD) a proporção entre os gêneros é de 1:1 e também ocorre em todas as faixas etárias, porém, preferencialmente em adultos jovens (31 – 37 anos). Apesar dos poucos dados epidemiológicos disponíveis, não há influência do grupo étnico na prevalência da MOGAD (GOSPE; CHEN; BHATTI, 2021; HOR *et al.*, 2020).

A apresentação da MOGAD engloba encefalomielite difusa aguda (ADEM), seguida de NO, mielite transversa e lesões hiperintensas na fase FLAIR da ressonância magnética (RM), associadas com manifestação clínica de convulsões, chamadas de FLAMES (*fluid attenuated inversion recovery*). Podem ocorrer combinação destas manifestações (GOSPE; CHEN; BHATTI, 2021; JAIN *et al.*, 2021). A doença duplo negativa mostra-se heterogênea e certamente deverá ser melhor esclarecida no futuro.

Crítérios clínicos e de imagem foram propostos em 2015 para o diagnóstico de NMOSD. Em pacientes AQP4+ é necessário um episódio de NO, ou mielite transversa longitudinalmente extensa (LETM); ou síndrome da área postrema (SAP) com soluços, exacerbação de náusea e vômitos, ou síndrome aguda do tronco cerebral, narcolepsia, ou lesão típica cerebral pela RM. Para quadros com AQP4 desconhecido ou não positivo, o quadro deve apresentar ao menos duas características clínicas principais, sendo pelo menos uma de: NO, ou LETM ou SAP, além de disseminação no espaço com duas características clínicas diferentes e rigor na avaliação da neuroimagem utilizada pela RM com gadolínio (WINGERCHUK *et al.*, 2015). De fato, o MOG+ foi encontrado em uma quantidade considerável de pacientes que atendem aos critérios clínicos para NMOSD que são soronegativos para AQP4 (DINOTO *et al.*, 2022).

A ocorrência de NO e LETM simultâneas ocorre em 10 a 13% dos casos de AQP4+. A NO isolada ocorre de 42 a 63% (HOR *et al.*, 2020; JARIUS *et al.*, 2012,

2020) e a LETM em 52% dos casos (JARIUS; WILDEMANN; PAUL, 2014; WINGERCHUK *et al.*, 2015).

O acometimento medular nos casos AQP4+ tem extensão de três ou mais corpos vertebrais e por isso é chamada de LETM. A inflamação ocorre ao longo do canal medular, onde há maior expressão de canais de AQP4 (KIM *et al.*, 2015). A síndrome medular envolve as três vias neurológicas: motora, sensorial e autonômica e resulta em sequelas permanentes, como paraparesia ou quadriparesia, espasmos tônicos paroxísticos, disfunção da bexiga e perda sensorial a depender do segmento acometido (PEKCEVIK *et al.*, 2016; WINGERCHUK *et al.*, 2015). Na MOGAD, o envolvimento medular ocorre em 34% dos pacientes e acomete segmentos inferiores, preferencialmente o segmento toracolombar e cone medular (DUTRA *et al.*, 2018; SECHI *et al.*, 2022).

A NMOSD apresenta incapacidade moderada entre 3 e 4 medida pela escala Expanded Disability Status Scale (EDSS). Sequelas neurológicas caracterizadas por EDSS > 4,5 predominam em homens (ALVES; SANTOS; DINIZ, 2022). As sequelas motoras mais graves foram observadas em pacientes com idades mais avançadas no início do quadro (PEREIRA *et al.*, 2015). Se não tratados adequadamente, em 5 anos aproximadamente 50% dos pacientes AQP4+ se tornam usuários de cadeira de rodas, 62% cegos, e um terço pode morrer depois do primeiro ataque, principalmente por insuficiência respiratória neurogênica (SCHMIDT *et al.*, 2017). Na MOGAD a EDSS teve média de 2,2 (JURYNCZYK *et al.*, 2017).

A discrepância entre as apresentações clínicas dos quadros de MOGAD e NMOSD devem estar relacionadas às diferentes fisiopatologias dessas entidades.

A NMOSD é uma doença astrocitopática, em que o processo de desmielinização é secundário ao dano astrocitário (JARIUS; WILDEMANN; PAUL, 2014). O anticorpo AQP4+, é dirigido contra canais de água do tipo AQP4 presentes nos podócitos dos astrócitos, células da glia que participam da estrutura da barreira hematoencefálica e estão presentes nos contornos periventriculares do sistema nervoso central (SNC), nervos ópticos, medula espinhal e também na retina (VECINO *et al.*, 2016; FUJIHARA *et al.*, 2012; LENNON *et al.*, 2005; HUDA *et al.*, 2019). A ação do anticorpo induziria alteração da homeostase da água com consequente necrose tecidual e morte dos astrócitos e oligodendrócitos. Já na

MOGAD, há indícios de que a lesão da mielina seria por ação dos anticorpos que se ligam a MOG e levam a inflamação por ativação do sistema complemento e citotoxicidade. Então, provavelmente a ausência de necrose tecidual nos pacientes com MOGAD deve ser responsável pela apresentação relativamente mais branda da doença (HURTUBISE *et al.*, 2023).

### 1.1 Neurite óptica (NO) e a retina

A NO é uma das principais manifestações clínicas da NMOSD. Inicialmente estudada em pacientes com EM, a NO observada nesses pacientes ficou conhecida como “típica”. O estudo mais importante para investigação do tratamento de NO em EM foi realizado no fim dos anos 80 e foi denominado *Optic Neurite Treatment Trial* (ONTT). Nesse trabalho, a NO foi descrita como uma das primeiras manifestações da doença (BECK, 1992).

De forma geral, o quadro de NO típica consiste de diminuição unilateral e aguda da acuidade visual (AV), com perda de sensibilidade no campo visual central, discromatopsia e atraso na latência do potencial visual evocado (CUYPERS *et al.*, 1995). Além disso, os pacientes queixam de dor a movimentação ocular e apresentam defeito pupilar aferente relativo (BECK, 1992). A maioria dos olhos com NO típica não apresenta edema de disco óptico e há realce pós-contraste na porção intraorbitária do nervo óptico afetado na RM. Olhos com NO típica geralmente tem bom prognóstico visual, com melhora da visão em 6 a 12 meses. Menos de 10% dos pacientes ficam com AV igual ou menor que 20/50 (BECK, 1992; NEWMAN, 2020).

A manifestação clínica da NO dos pacientes com NMOSD é frequentemente atípica. Além da faixa etária e predileção étnica já descritas, esses pacientes podem, por exemplo, apresentar baixa de acuidade visual (BAV) bilateral, ausência da dor retro-orbitária e edema do disco óptico. A RM frequentemente mostra acometimento extenso do nervo óptico, atingindo segmento posterior até o quiasma óptico (DUTRA *et al.*, 2018). Quanto a evolução, a recuperação visual após episódio de NO na NMOSD pode ser parcial e nem sempre é observada, resultando em BAV permanente (ABEL; MCCLELLAND; LEE, 2019).

Na MOGAD, em particular, a NO é frequentemente bilateral, com acometimento da porção anterior do nervo óptico e edema papilar. Sem tratamento adequado, casos de NO MOG+ apresentam maior índice de recorrência (CHEN *et al.*, 2020; GOSPE; CHEN; BHATTI, 2021), mas de forma geral, tem evolução benigna em relação as outras entidades do NMOSD.

Sabe-se que processos desmielinizantes das vias ópticas anteriores podem causar danos retinianos. Na NMOSD, diminuição da espessura das camadas de fibras nervosas (CFN) macular (CFNm) e peripapilar (CFNp), células ganglionares (CCG) e da plexiforme interna (CPI), foram descritas, sendo as CFNm, CFNp e CPI mais acometidas na tomografia de coerência óptica (OCT) (LEE *et al.*, 2017; REBOLLEDA; DE DOMPABLO; MUÑOZ-NEGRETE, 2015). Na MOGAD, há afinamento da espessura retiniana, porém menor que na EM e AQP4+. Somente em olhos com NO é observado perda no complexo CCG+CPI na MOGAD, o que sugere lesão retiniana dependente da ocorrência de NO nesse sorotipo (OERTEL *et al.*, 2022). Outras camadas da retina, como nuclear interna (CNI), plexiforme externa (CPE) e nuclear externa (CNE), não foram sistematicamente analisadas em NMOSD até o momento (FU *et al.*, 2021).

Alterações vasculares, como estreitamento arteriolar, hialinização vascular, infiltração de células inflamatórias perivasculares e deposição de imunoglobulina foram observados em estudo anatomopatológico de retina, nervo e quiasma óptico de pacientes AQP4+, evidenciando que estes achados vasculares podem estar relacionados à retinopatia associada a doença (GREEN; CREE, 2009; SOTIRCHOS *et al.*, 2013).

A presença de edema macular microcístico (EMM), visualizado pela OCT é outra alteração existente em olhos previamente acometidos com NO, tanto na EM, como NMOSD e MOGAD (JANG *et al.*, 2021). Enquanto na EM a prevalência deste achado é de 5% (GELFAND *et al.*, 2012), na NMOSD é de 33% (SOTIRCHOS *et al.*, 2013). Processo inflamatório primariamente retiniano com ruptura da barreira hematorretiniana (GELFAND *et al.*, 2012) e degeneração transináptica retrógrada (BARBONI *et al.*, 2013), podem estar relacionados a fisiopatologia desta alteração. Vale ressaltar que o EMM é inespecífico e pode ser encontrado em olhos com atrofia óptica e afinamento do complexo de CCG+CPI ocasionados por outras doenças, mas

pacientes com NMOSD sem episódios de NO raramente apresentaram EMM (SOTIRCHOS *et al.*, 2013).

A integridade estrutural da retina é avaliada anatomicamente pelo OCT e a função pode ser avaliada pelos testes psicofísicos, como a medida da AV, sensibilidade ao contraste e campo visual, ou pelo eletrorretinograma, que consiste no registro das respostas elétricas geradas pela retina em resposta à estímulos luminosos.

## 1.2 Eletrorretinograma

Os fotorreceptores iniciam o processo de percepção da luz com a fototransdução. De maneira simplificada, fótons são absorvidos pelos fotopigmentos localizados nas membranas externas dos cones e bastonetes desencadeando uma cascata de reações enzimáticas, que proporcionam abertura e fechamento de canais iônicos que levam a hiperpolarização dessas células (tornam-se eletricamente negativas em relação ao meio extracelular) (LAMB; PUGH, 2006).

Antes da chegada da luz, o fotorreceptor libera continuamente o neurotransmissor glutamato em seu terminal sináptico com a célula bipolar. Com a sua hiperpolarização há diminuição da liberação do neurotransmissor na fenda sináptica, que induz a despolarização das células bipolares (tornam se eletricamente positivas) (LAMB; PUGH, 2006). Assim, se o potencial elétrico total gerado pela retina após a exposição luminosa fosse medido em um ponto externo, ele seria composto por uma fase inicial negativa causada pela hiperpolarização dos fotorreceptores, seguida por uma fase positiva devido à despolarização das células bipolares. De fato, tal medida é conhecida por eletrorretinograma (ERG), que é utilizado como avaliação objetiva da função retiniana (GRANIT, 1933).

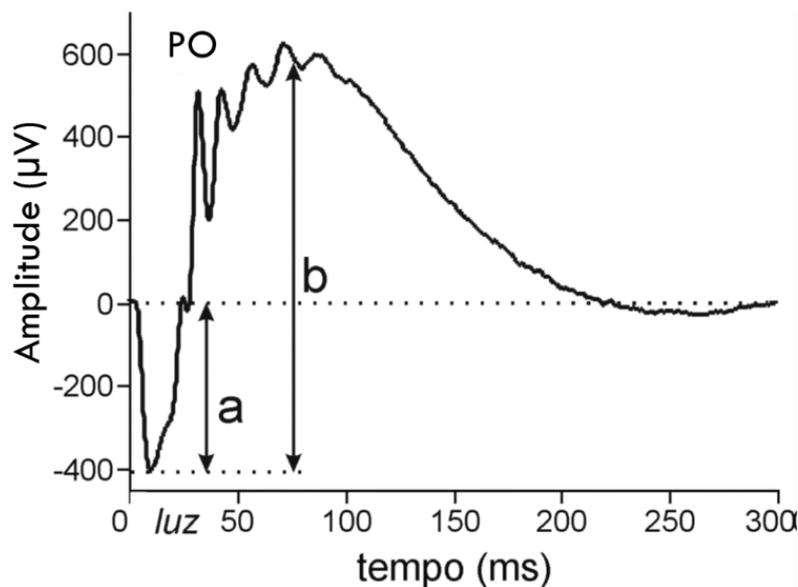
O ERG é usado, principalmente, em diagnósticos clínicos de doenças retinianas degenerativas, reações tóxicas e avaliação funcional da retina em modelos animais. Consiste basicamente no registro das alterações de potenciais elétricos na retina quando excitada pela luz (ROBSON *et al.*, 2018). No ERG de campo total a retina é estimulada de forma uniforme e homogênea. O equipamento utiliza uma cúpula chamada de “Ganzfeld” (do alemão campo inteiro) que possui

diodos emissores de luz (LEDS -Light-emitting diodes) integrados em seu interior que podem ser programados para emitirem flashes de diferentes intensidades luminosas (McCULLOCH *et al.*, 2019).

Seguindo o protocolo da ISCEV (Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão - ISCEV, *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*), o exame é realizado em duas etapas, sendo a primeira fase realizada após adaptação ao escuro durante 20 minutos, quando as respostas servem para avaliar a função dos bastonetes (estímulos de baixa intensidade) e sua interação com os cones (estímulos de alta intensidade), enquanto após adaptação à luz por 10 minutos, ocorre a fase fotópica com estimulação de cones. O protocolo padrão mínimo para o ERG recomenda o registro da resposta retiniana em cinco etapas, das quais três são realizadas em estado de adaptação ao escuro e duas após adaptação a luz: flash de 3.0 cd.s/m<sup>2</sup> que gera uma resposta rápida, com pequena onda a, seguida por onda b e estímulo flicker com frequência de 30Hz, que gera respostas exclusivas da via dos cones, pois estão acima da frequência de trabalho da via dos bastonetes (ROBSON *et al.*, 2022).

Os principais componentes do ERG utilizados clinicamente para a avaliação de doenças retinianas são onda a, onda b e os potenciais oscilatórios. A grosso modo, a onda a é a variação negativa do potencial elétrico da córnea gerada pela hiperpolarização dos fotorreceptores que ocorre após o início da exposição da retina à luz, e a onda b, a variação positiva desse potencial resultante da despolarização das células bipolares (Figura 1). Entre as ondas a e b há uma oscilação conhecida como potenciais oscilatórios (PO) que são variações rápidas, ou de alta frequência, no potencial elétrico sobrepondo a onda b originados principalmente das células amácrinas presentes na retina interna (ROBSON *et al.*, 2022).

**Figura 1** - Exemplo de resposta elétrica medida no ERG de campo total após estimulação da retina de animal (rato) adaptado ao escuro por 12 horas. Após a estimulação com flash de luz de  $10 \text{ cd.s/m}^2$  por 4 ms, observa-se a onda a gerada pela hiperpolarização dos fotorreceptores, seguida pela onda b resultado da despolarização das células bipolares. Sobrepondo a onda b, ocorrem variações rápidas do potencial elétrico, que são os PO, originados na retina interna, principalmente pelas células amácrinas



Fonte: Ilustração cedida do acervo próprio do Prof. Dr. André Messias.

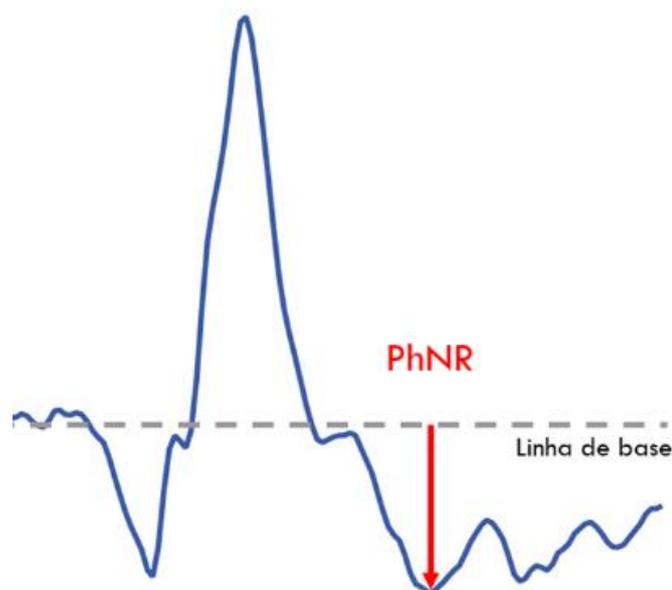
Outros componentes relevantes do ERG são a onda d e onda i. A onda d representa a resposta das células bipolares OFF que responde ao estímulo gerado pelo cone quando a luz diminui. Obviamente, para o registro da onda d, são necessários estímulos luminosos de duração longa, geralmente maior que 100 ms, caso contrário tanto as respostas das células ON quanto OFF são gravadas concomitantemente em somatória no ERG fotópico (SIEVING, 1993, XU; KARWOSKI, 1995). Já a onda i consiste da deflexão positiva registrada na fase fotópica do ERG que ocorre aproximadamente aos 50 ms após o início do estímulo e 20 ms após o pico da onda b. Apesar de controversa, sua origem tem sido relacionada a ação das células bipolares OFF em resposta ao cessar do estímulo luminoso (VISWANATHAN *et al.*, 1999). As respostas da onda d e onda i não foram avaliadas nesse estudo.

A grosso modo, o ERG realizado seguindo o padrão da ISCEV tem aplicação quase exclusiva para detectar alterações na função dos fotorreceptores e células

bipolares, ou em menor escala, das células amácrinas ou horizontais. Recentemente, outros protocolos tem sido propostos para estender essa avaliação principalmente na tentativa de avaliar respostas geradas por outras células da retina, como as células ganglionares, que são tecnicamente desafiadoras para serem avaliadas, por gerarem potenciais de ação que não tem relação com a intensidade do estímulo (PORCIATTI, 2015).

Nesse contexto, outros testes tem sido sugeridos para avaliar a função das células localizadas nas camadas mais internas da retina, como a onda fotópica negativa (PhNR) (FRISHMAN *et al.*, 2018), que se trata de potencial negativo observado após a onda b (Figura 2), e o eletrorretinograma padrão (PERG) que é a resposta a estímulo em tabuleiro de xadrez alternante com luminância total constante (BACH *et al.*, 2013).

**Figura 2** - Registro de onda ilustrando a medição da amplitude da PhNR desde a linha de base até o vale da PhNR. Exemplo de registro de paciente incluso no estudo



A PhNR e o PERG têm sido sugeridos como medidas da função de células ganglionares por terem resultados reduzidos em doenças que afetam a função dessas células, como glaucoma e outras neuropatias ópticas (CVENKEL; SUSTAR;

PEROVŠEK, 2022; KARANJIA *et al.*, 2017). Todavia, apesar de haver número considerável de artigos descrevendo o potencial da PhNR e do PERG para avaliar a função nessas doenças, a aplicação clínica dessas duas técnicas ainda é extremamente limitada.

Os principais motivos que justificam as dificuldades técnicas encontradas na realização do registro da PhNR e PERG estão associados a baixa relação sinal/ruído: respostas com amplitudes reduzidas – difíceis de serem separadas de ruídos e artefatos, variabilidade individual, com conseqüente ausência de limites da normalidade e alta probabilidade de falsos positivos ou negativos.

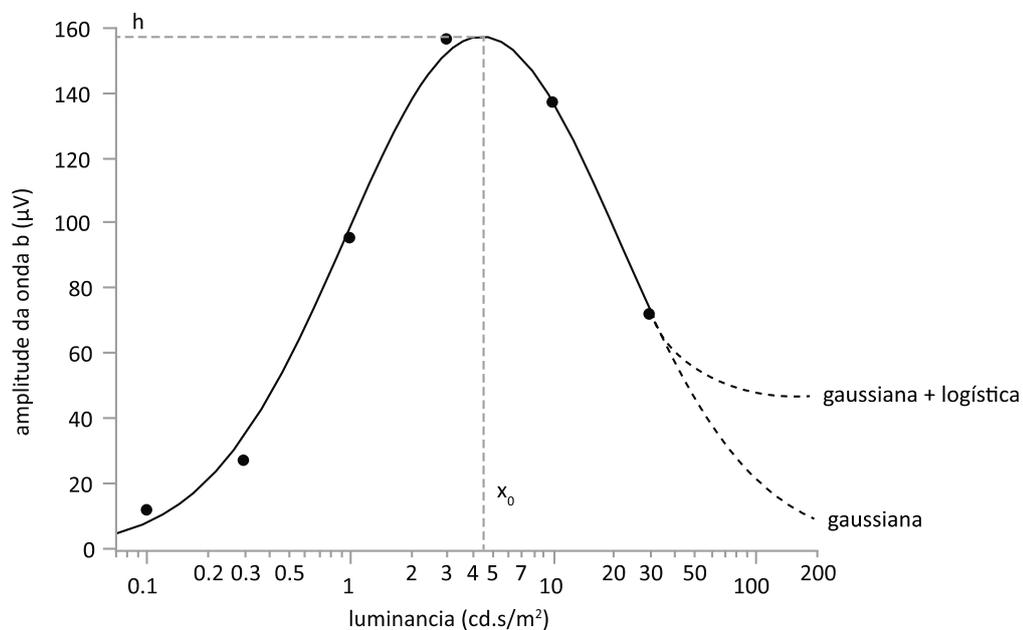
Há algumas estratégias metodológicas para melhorar a reprodutibilidade de sinais biológicos de baixa intensidade, como por exemplo, repetição dos estímulos em alta frequência em *steady-state*, que possibilita a exclusão de artefatos e melhora a relação sinal/ruído, ou a avaliação de possível interação entre a intensidade do estímulo e a magnitude da resposta.

Várias vantagens são associadas ao uso de série de estímulos, em detrimento aos estímulos únicos (*single flash*), como por exemplo, detectar respostas não coerentes, ou seja, que não estejam sendo geradas pela retina, que podem ser advindas de artefatos e investigar correlações entre a intensidade luminosa e a amplitude ou latência das respostas, para determinação de parâmetros que descrevam essas relações e possam ser usados para melhor compreensão da função da retina.

Uma esperança para avaliar a função da retina interna de forma reprodutível seria a aplicação de estímulos com flashes progressivamente mais intensos na fase adaptada ao claro (CHAPLIN *et al.*, 2009). Nessas condições, para onda a, observa-se aumento inicial progressivo da amplitude com o aumento da luminância, seguido por saturação. Enquanto para a onda b, há aumento da amplitude à medida que a intensidade luminosa é aumentada, atingindo uma primeira saturação, chamada de amplitude máxima (h). No entanto, em intensidades de estímulo de maior intensidade, a amplitude diminui paradoxalmente, atingindo um segundo platô. Como o gráfico da amplitude da onda b em função da intensidade do estímulo tem um formato de U invertido (Figura 3) esse fenômeno foi chamado de "colina

fotópica", ou em inglês *photopic hill* (PH) (PEACHEY *et al.*, 1989; UENO *et al.*, 2004; WALI; LEGUIRE, 1992).

**Figura 3** - Representação gráfica da *photopic hill*, onda formada pela plotagem das amplitudes das ondas b, em microvolts ( $\mu\text{V}$ ), obtidas como resposta à intensidade do estímulo em candelas por segundo por área ( $\text{cd.s/m}^2$ ). Exemplo de registro de paciente incluso no estudo. A altura da colina corresponde a maior amplitude da onda b (h) em microvolts, a intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda b com 50% da amplitude h na parte ascendente da colina fotópica corresponde a  $x_0$ , em microvolts e w que corresponde a largura da Gaussiana, ou abertura do sino.



O aumento inicial da resposta da onda b com posterior decaimento é descrito por uma curva gaussiana, já o segundo platô é descrito por uma logística semelhante a outras propostas para inúmeros sistemas biológicos com padrão semelhante de saturação (PEACHEY *et al.*, 1992; WALI; LEGUIRE, 1992). Aqui vale observar que desde os anos 60 um modelo matemático conhecido como equação de Naka-Rushton tem sido usado para descrever a função de crescimento logístico da onda b em retinas adaptadas ao escuro (NAKA-RUSHTON, 1968), e essa mesma função é a utilizada para descrever a segunda fase da colina fotópica.

Essa relação entre amplitude da onda b adaptada ao claro e a intensidade luminosa se apresentou inicialmente promissora para possível avanço da utilização do ERG para medir a função de células localizadas em camadas mais internas da retina (CHAPLIN *et al.*, 2009), mas há controversas, uma vez que estudo experimental indicou que essa relação também exprime primariamente o funcionamento das células bipolares, ON e OFF, e, portanto, indiretamente fotorreceptores – nesse caso dos cones (UENO *et al.*, 2004).

### **1.3 Eletroretinograma em doenças desmielinizantes**

Até a data atual, poucos foram os estudos da função retiniana em doenças desmielinizantes realizados com ERG, sendo a grande maioria em pacientes com EM. Nesses, os achados revelaram atraso significativo da onda b do ERG gerado pelos cones em olhos com afinamento da CFNp e CCG (SRIRAM *et al.*, 2014) ou redução na amplitude dos POs (FOROOGHIAN *et al.*, 2006), indicando disfunção em várias camadas da retina. Como a principal célula a ser acometida pela NO seria a célula ganglionar, esses autores sugerem que essas alterações encontradas no ERG podem estar relacionadas a degeneração transináptica retrógrada das camadas da retina secundária à atrofia óptica. Todavia, mais tarde, achados funcionais em olhos com ou sem NO prévia indicaram que os danos retinianos que causam as alterações funcionais em NO devem ser primários (HANSON *et al.*, 2018).

Os estudos com eletrofisiologia visual em NMOSD são ainda mais escassos. Em coorte brasileira, o ERG multifocal (mfERG) não mostrou alterações nos registros das ondas negativa (N1) ou positiva (P1) (FILGUEIRAS *et al.*, 2019), em paralelo direto com o ERG de campo total gerado pelos cones (ambiente adaptado ao claro), no mfERG a N1 é atribuída a hiperpolarização dos fotorreceptores e células bipolares-OFF, enquanto a P1 é gerada pela despolarização das células bipolares-ON (HOOD *et al.*, 2003).

Somente um estudo foi realizado em AQP4+ e ERG de campo total no qual os autores observaram uma redução da amplitude da onda b nas fases escotópicas. Esse estudo avaliou retinas de pacientes com AQP4+ vivos e post-mortem. Os

autores associaram esse achado à disfunção nas células de Müller, justificando que, tanto os dados funcionais quanto estruturais da retina, afinamento e distribuição das células de Müller, eram correspondentes (YOU *et al.*, 2019). Todavia, ainda há controvérsias sobre o papel das células de Müller na geração da onda b do ERG, o que torna a extrapolação desses achados para justificar achados funcionais em retinas de pacientes com AQP4+ especulativa (LINN *et al.*, 1998; NILSSON, 1971; REICHELT; PANNICKE, 1993).

Sendo assim, apesar dos indícios de que as células ganglionares e outras localizadas na retina interna devam ser as principais acometidas em olhos com NO, nesse trabalho não há pretensão de indicar exatamente o tipo celular acometido nos pacientes examinados, mas sim tentar encontrar as correlações entre os achados funcionais e estruturais da retina com melhor potencial de aplicação clínica na oftalmologia.

#### **1.4 Justificativa**

Considerando que a avaliação oftalmológica auxilia no manejo de pacientes com NMOSD, principalmente para documentar medidas da função da retina e nervo óptico; a avaliação funcional da retina do paciente com NO é importante adjuvante para a compreensão do mecanismo responsável pelo dano celular e alteração da função visual na NMOSD e MOGAD; os protocolos atualmente usados para avaliação da função das células ganglionares são de baixa reprodutibilidade, e, portanto, de pouca aplicação clínica; há possível aplicação do protocolo conhecido como "*photopic hill*" para avaliar a função da retina interna de forma mais robusta; o presente estudo foi delineado para investigar a utilização do ERG com protocolo esse fotópico estendido poderia ser usado como marcador funcional objetivo em pacientes com NMOSD.

## ***2. Objetivos***

---

## **2.1 Objetivo primário**

Avaliar a função retiniana pelo ERG com protocolo fotópico estendido em pacientes com NMOSD.

## **2.2 Objetivos secundários**

1. Reportar alterações estruturais da retina nesses pacientes observadas na OCT, e investigar eventuais correlações com o ERG;
2. Comparar função e estrutura da retina de pacientes com AQP4+ e MOG+.

### ***3. Casuística e Métodos***

---

### 3.1 Considerações éticas

Foi realizado estudo transversal, realizado respeitando-se a Resolução 196/96 que é baseada na declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Parece nº 8863/2010 (Anexo). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), foi assinado pelo paciente e quando menores de idade o mesmo foi assinado pelo responsável legal.

### 3.2 Casuística

Os pacientes incluídos são seguidos no ambulatório de Neuroftalmologia do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo e apresentaram teste sorológico positivo para AQP4: CBA (*cell based assay*) (Euroimmun AG®, Luebeck, Alemanha), ou MOG de células fixas, ambos comercialmente disponíveis.

Seguindo a recomendação do fabricante, foi utilizada uma diluição de ensaio de 1:10 para os testes MOG+ e AQP4+, e a observação visual foi efetuada por uma assistente de laboratório experiente. Todos os pacientes incluídos no grupo MOG foram negativos para AQP4. Nenhum dos pacientes inclusos preencheram critérios para EM propostos por McDonalds (THOMPSON *et al.*, 2018).

Indivíduos sem doenças oculares ou neurológicas foram avaliados com o mesmo protocolo de pesquisa para servir como grupo controle e permitir comparação dos achados. Todos esses apresentavam acuidade visual 20/20 ou melhor e tinham refração para longe com magnitude menor que  $\pm 5$  dioptrias (D).

### 3.3 Grupos do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)

Achados de pacientes com e sem neurite foram comparados e os dados foram ainda agrupados de acordo com a positividade para AQP4 ou MOG.

### 3.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de NMOSD, seguindo critérios de lesão em SNC (WINGERCHUK *et al.*, 2015), com sorologias positivas para AQP4 ou MOG;
- Sem atividade da doença há seis meses;
- Ausência de outra afecção ocular, se não vícios de refração entre  $\pm 5$  D.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de glaucoma ou doença retiniana de acometimento macular ou periférico;
- Presença de edema de disco óptico;
- História de abuso de álcool e drogas;
- Doenças infecciosas do SNC;
- Alterações radiológicas em SNC diferente dos estabelecidos nos critérios diagnósticos de NMOSD;
- Condições médicas que impedissem o fim da avaliação e assinatura do TCLE (pacientes acamados).

### 3.4 Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)

A EDSS foi aplicada para quantificar o grau (de 0,0 a 9,0) de incapacidade e déficits neurológicos dos pacientes inclusos. Ela foi aplicada por um examinador experiente, no momento da inclusão no estudo.

### 3.5 Exame oftalmológico

Os integrantes foram submetidos a exame oftalmológico com avaliação das respostas pupilares e da motilidade extrínseca ocular, biomicroscopia, tonometria de aplanção, fundoscopia e tomografia de coerência óptica.

### 3.6 Medida da acuidade visual

A medida da AV foi feita monocularmente, com a melhor correção óptica, de acordo com o padrão proposto pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). A tabela de alto contraste de optotipos ETDRS foi posicionada a quatro metros.

### 3.7 Eletrorretinograma de campo total (ERG)

O ERG com protocolo fotópico estendido foi realizado segundo o protocolo proposto pela ISCEV. O exame foi realizado após a avaliação oftalmológica. O ERG foi realizado simultaneamente em ambos os olhos após midríase farmacológica realizada com instilação de colírio de tropicamida 1% e fenilefrina a 10%. Oxibuprocaina tópica a 0,4% foi instilada antes do posicionamento dos eletrodos do tipo DTL (DAWSON WW; TRICK GL; LITZKOW CA, 1979), com fio de prata, confeccionados pelos examinadores, de uso único, com observação à impedância registrada abaixo de 5 k $\Omega$  pelo equipamento. As respostas foram registradas pelo sistema Espion (Diagnosys LLC). O filtro de frequência “passa-faixa” utilizado foi de 0,3–300 Hz, e os sinais foram digitalizados com uma taxa de amostragem de 2 kHz. Todos os exames foram realizados por dois operadores experientes. No total os estímulos utilizados para medida foram baseados em 3 protocolos: (1) O padrão da ISCEV mínimo (ROBSON *et al.*, 2022), combinado com o (2) protocolo estendido para avaliar a relação entre amplitude da onda b adaptada ao claro e a intensidade luminosa (McCULLOCH *et al.*, 2019) e a avaliação da resposta fotópica negativa (FRISHMAN *et al.*, 2018).

#### 3.7.1 Protocolo padrão

Após 20 minutos de adaptação ao escuro (fase escotópica), os estímulos realizados foram:

- Resposta de bastonetes 0.01 cd.s/m<sup>2</sup> (Rod response 0.01 ERG);

- Resposta combinada 3.0 cd.s/m<sup>2</sup> (combined response, dark-adapted 3.0 ERG);
- Resposta combinada 10.0 cd.s/m<sup>2</sup> (high intensity response, dark-adapted 10.0 ERG);
- Potenciais oscilatórios (oscillatory potentials).

Adaptação ao claro por 10 minutos com luz branca a 30 cd/m<sup>2</sup>.

- Flicker de 30Hz;
- Resposta de cones 3.0 cd.s/m<sup>2</sup>.

Os dados do ERG escotópico não foram analisados neste estudo, mas poderão ser objeto de investigação futura.

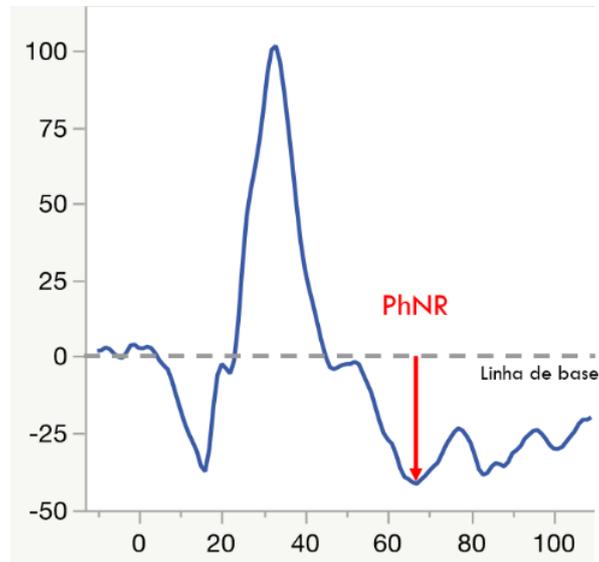
### **3.7.2 Protocolo fotópico estendido**

Os estímulos do protocolo estendido foram incluídos no protocolo da fase fotópica. Flashes com intensidade de 0.1 a 30 cd.s/m<sup>2</sup> com incremento de 0.5 log cd.s/m<sup>2</sup> foram utilizados (total de 8 estímulos) possibilitando reportar a colina fotópica descrita como “curta” (McCCULLOCH *et al.*, 2019). O intervalo de tempo entre estímulos foi de 0,5 segundos e a duração do flash foi de 0,4 milissegundos. Cada estímulo de baixa intensidade foi repetido 10 vezes, enquanto os de alta intensidade três vezes, para composição da média e remoção de artefatos, melhorando a relação sinal/ruído.

### **3.7.3 Resposta da onda fotópica negativa (PhNR)**

O estímulo preconizado para investigar essa resposta consiste de breve flash vermelho (660 nm) de 3.0 cd.s/m<sup>2</sup> contra fundo azul (460 nm). A amplitude da PhNR foi medida entre linha de base e o ponto mínimo no vale (Figura 4), entre 65 a 75 ms após o flash (FRISHMAN *et al.*, 2018). Respostas com suspeita de deflexões causadas por artefatos foram descartadas.

**Figura 4** - Registro da PhNR com amplitude medida em microvolts, da linha de base até o vale da PhNR após a onda b, com latência entre 65 a 75 milissegundos após o flash luminoso vermelho. Exemplo de registro de paciente incluso no estudo



### 3.8 Tomografia de Coerência Óptica (OCT)

A OCT utilizada foi o Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) seguindo os critérios do protocolo OSCAR-IB (TEWARIE *et al.*, 2012).

Para a avaliação peripapilar, uma varredura circular de 3,5 mm de diâmetro com 1536 pontos A-scan, a 40.000 scans por segundo, atingindo resolução axial de 4 - 6  $\mu\text{m}$  foi realizada com ponto inicial a margem temporal do disco óptico, intitulado de ponto 0°. A partir desse ponto a medida da espessura da CFNp foi realizada dividindo em quatro setores: superior, dos 46 - 135°, nasal, dos 136 - 225°, inferior dos 226 - 315° e temporal, dos 316 - 45°, no sentido horário no olho direito e anti-horário no olho esquerdo.

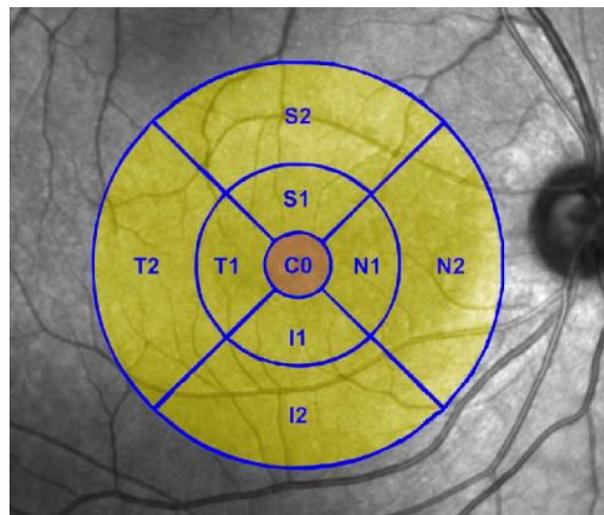
As medidas da espessura macular foram obtidas por meio de OCT utilizando o protocolo padrão de escaneamento em varredura da região central da mácula com 19 secções horizontais (com intervalo de 236  $\mu\text{m}$  entre cada secção), abrangendo uma área de 20° x 15° do campo visual (5,7 mm por 4,3 mm). Ao fim do processo de avaliação por OCT, o aparelho informa, automaticamente, a espessura da mácula,

definida pela média da espessura retiniana obtida a partir de todos os A-scans em uma área de 1000  $\mu\text{m}$  de diâmetro centrada na região foveolar de cada paciente.

O equipamento delimita os limites das camadas retinianas respeitando os limites interno e externo da retina neurosensorial gerada pelo software integrado da OCT para cada uma das A-scans. A delimitação foi verificada novamente e reposicionada, quando necessário. A região macular foi analisada segundo o protocolo ETDRS que divide a mácula em nove setores (Figura 5), sendo o central na região foveolar (C0) e oito subsetores periféricos, nos setores temporal (T1 e T2), nasal (N1 e N2), inferior (I1 e I2) e superior (S1 e S2).

O estudo das espessuras das camadas retinianas foi realizado com medida em micras em todos os setores e as camadas medidas foram CFNm, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE e complexo de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (CFEPR).

**Figura 5** - Ilustração esquemática pelo ETDRS dos setores da área macular. A região da foveola (C0) representa a espessura retiniana do subcampo central dentro de 1 mm de diâmetro, enquanto que externamente ao subcampo central localiza-se a espessura retiniana dos subsetores extra centrais (superior S1/inferior I1/temporal T1/nasal N1) internos aos 3 mm de diâmetro, além da espessura retiniana dos subsetores extra centrais (superior S2/inferior I2/temporal T2/nasal N2), externos aos 3 mm de diâmetro nos limites do diâmetro de 6 mm



### 3.9 Análise estatística

O modelamento matemático da relação entre a amplitude da onda  $b$  e a intensidade luminosa foi feito com método clássico de mínimos quadrados, utilizando a equação gaussiana (Equação 1) com a intensidade luminosa em  $\text{cd.s/m}^2$  transformada pelo seu logaritmo neperiano (para adequar sua distribuição).

**Equação 1** - Função gaussiana usada para o modelo matemático da relação entre onda  $b$  e intensidade luminosa ( $I$ ): onde  $h$  é a amplitude de saturação,  $X_0$  é a intensidade luminosa necessária para atingir 50% de  $h$  e  $w$  é a abertura da curva (largura do sino), que indica a variação entre o início da sensibilidade da retina à luz e a luminância necessária para a diminuição da amplitude da resposta

$$b = h \cdot e^{\left(\frac{-(I - x_0)^2}{2 \cdot w^2}\right)}$$

As comparações entre os grupos para variáveis contínuas foram feitas com análise de variância (ANOVA), enquanto variáveis categóricas foram comparadas com teste do qui-quadrado de Pearson. As correlações foram investigadas calculando-se o coeficiente de Pearson ou Spearman (quando adequado). Todos os cálculos foram realizados utilizando-se o programa JMP (SAS - São Francisco).

## ***4. Resultados***

---

#### 4.1 Resultados demográficos

No presente estudo foram incluídos 40 pacientes, sendo, 25 com AQP4+ (50 olhos) e 15 com MOG+ (30 olhos). No grupo AQP4+ houve, proporcionalmente, mais mulheres 23 (92%) do que no grupo MOG+ (47%) ( $p=0,0013$ ). Houve diferença entre os grupos com relação a idade no momento da inclusão no estudo:  $42 \pm 2$  anos para o grupo AQP4+ e  $32 \pm 3$  para o grupo MOG+ ( $p=0,0154$ ), e os pacientes do grupo AQP4+ também eram mais velhos no momento do diagnóstico:  $38 \pm 2$  anos, contra  $31 \pm 3$  para o grupo MOG+ ( $p=0,0361$ ) (Tabela 1). O grupo controle foi composto de 35 sujeitos com gênero e idade de distribuição semelhante a amostra do grupo AQP4+.

**Tabela 1** - Características demográficas dos pacientes incluídos

	AQP4	MOG	Valor de <i>p</i>
Nº de Pacientes	25	15	
Nº de Olhos	50	30	
Sexo Feminino (%)	23 (92%)	7 (47%)	0,0013
Idade de inclusão $\pm$ DP	$42 \pm 2$	$32 \pm 3$	0,0154
Idade do diagnóstico $\pm$ DP	$38 \pm 2$	$31 \pm 3$	0,0361

O tempo de doença teve média maior na NMOSD que na MOGAD, sendo a média de  $15 \pm 2$  meses para a NMOSD, enquanto nos MOGAD positivos, a média foi de  $5 \pm 2$  meses ( $p=0,0009$ ). Quanto à etnia, não houve diferença entre os grupos. No grupo AQP4+ houve 15 pacientes brancos (60%), um negro (4%) e nove pardos (36%), enquanto no grupo MOG+ foram nove brancos (60%), um negro (7%) e cinco pardos (33%) ( $p=0,8587$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Etnias dos pacientes incluídos**

<b>Grupo</b>	<b>Branca</b>	<b>Negra</b>	<b>Parda</b>
AQP4 (%)	15 (60)	1 (4)	9 (36)
MOG (%)	9 (60)	1 (7)	5 (33)
<b>Total (%)</b>	<b>24 (60)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>14 (35)</b>

No grupo AQP4+, 17 pacientes (68%) tiveram episódios de NO e mielite concomitantes ou em sequência, quatro pacientes (16%) apresentaram LETM e somente NO também quatro (16%) pacientes (Tabela 3).

**Tabela 3 - Manifestações clínicas dos pacientes com AQP4+**

<b>Manifestações clínicas dos pacientes com AQP4+</b>	
Neurite e Mielite (%)	17 (68)
Neurite (%)	4 (16)
Mielite (%)	4 (16)
<b>Total</b>	<b>25</b>

Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de episódios de NO (Tabela 4). A maioria dos olhos nos dois grupos apresentaram um episódio de NO: 20 (41%) no grupo AQP4+ e 14 (47%) no grupo MOG+ ( $p=0,5011$ ).

**Tabela 4 - Número de episódios e porcentagem de NO por grupo**

<b>Número de Neurites</b>	<b>AQP4+</b>	<b>MOG+</b>
0	17 (35%)	7 (23%)
1	20 (41%)	14 (47%)
2	6 (12%)	3 (10%)
3	5 (10%)	3 (10%)
>3	1 (2%)	3 (10%)

A apresentação mais comum na MOGAD foi a NO isolada, manifesta em 9 pacientes (15 olhos) presente em todas as faixas etárias, porém oito olhos com NO se apresentaram com outras manifestações (Tabela 5). A mielite e a ADEM foram manifestações presentes em três casos, cada uma. Em um caso a apresentação da MOGAD foi de e mielite concomitantes e, houve ainda, um caso de FLAMES. Casos de ADEM ocorreram, como esperado, em pacientes jovens.

**Tabela 5** - Apresentação clínica e faixa etária da MOGAD no momento da inclusão do paciente no estudo

Idade (anos)	NO+Mielite	NO	Mielite	ADEM	FLAMES
≤ 10	0	1	0	2	0
11 a 20	0	2	1	0	0
21 a 30	0	1	0	0	1
≥ 31	1	5	1	0	0
<b>Total de casos</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

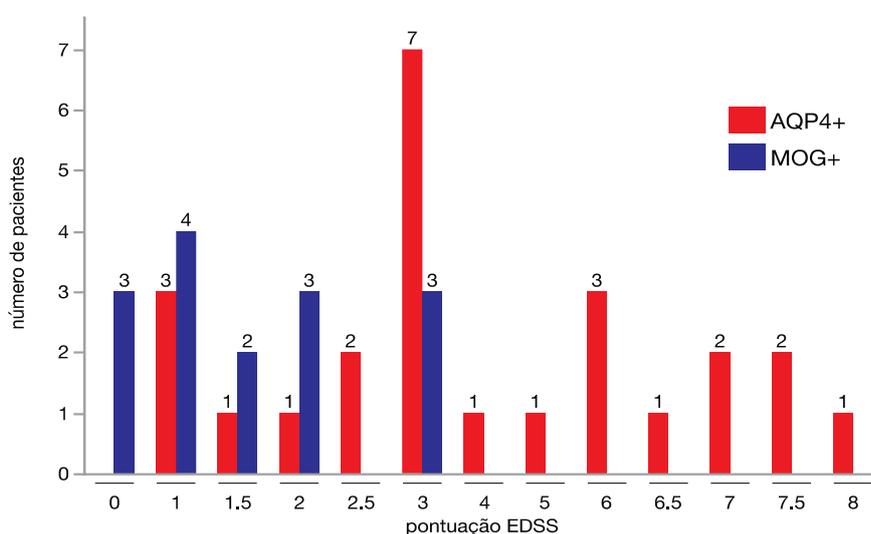
Como o esperado, houve diferença entre o número de mielites observados nos dois grupos. No grupo AQP4+ houve maior número de casos com mielite e a maioria apresentou um episódio (40%), enquanto a grande parte dos pacientes com MOG+ não tiveram essa manifestação (73%) ( $p=0,0050$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Número de episódios de Mielites por grupo

Número de Mielites	AQP4+	MOG+
0	4 (16%)	11 (73%)
1	10 (40%)	2 (13%)
2	2 (8%)	1 (7%)
3	7 (28%)	1 (7%)
>3	2 (8%)	0

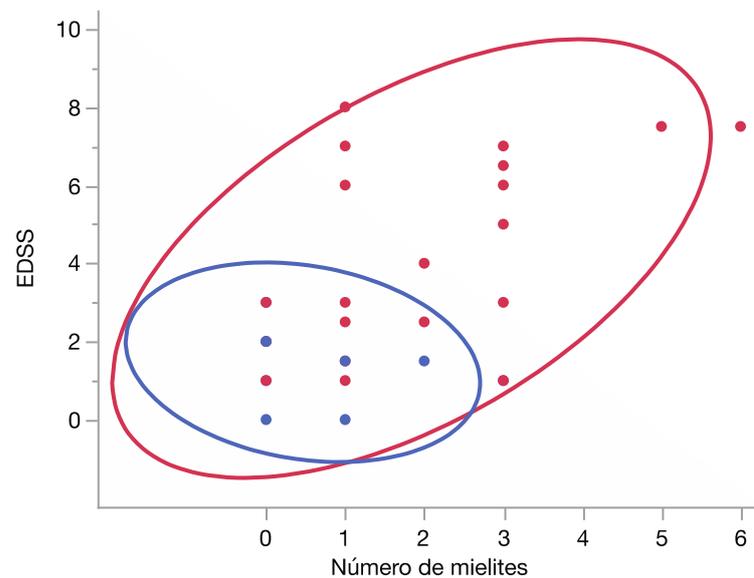
O grupo AQP4+ apresentou maior pontuação na escala de estado de incapacidade (EDSS) do que os MOGAD (Figura 6). O gráfico mostra a distribuição de pacientes pelas suas pontuações de EDSS. Pacientes do grupo AQP4+ apresentam EDSS entre zero e 8, enquanto nenhum do grupo MOG+ tem pontuação maior do que três.

**Figura 6** - Representação gráfica da pontuação na escala de EDSS para cada um dos grupos e número de pacientes por pontuação. Em vermelho pacientes do grupo AQP4+ e em azul, pacientes do grupo MOG+



Observou-se ainda correlação significativa entre o número de episódios de mielite e pontuação na EDSS ( $p < 0,0001$ ) para AQP4+, mas não para MOG+ ( $p = 0,2725$ ) (Figura 7).

**Figura 7** - Correlação entre pontuação na escala EDSS e número de mielites. Pontos vermelhos representam dados de pacientes do grupo AQP4+, enquanto os azuis são dos casos no grupo MOG+. Houve correlação significativa para o grupo AQP4+ ( $r=0.55$ ;  $p=0,0001$ ), mas não para MOG+ ( $r= -0.20$ ;  $p=0,2725$ )



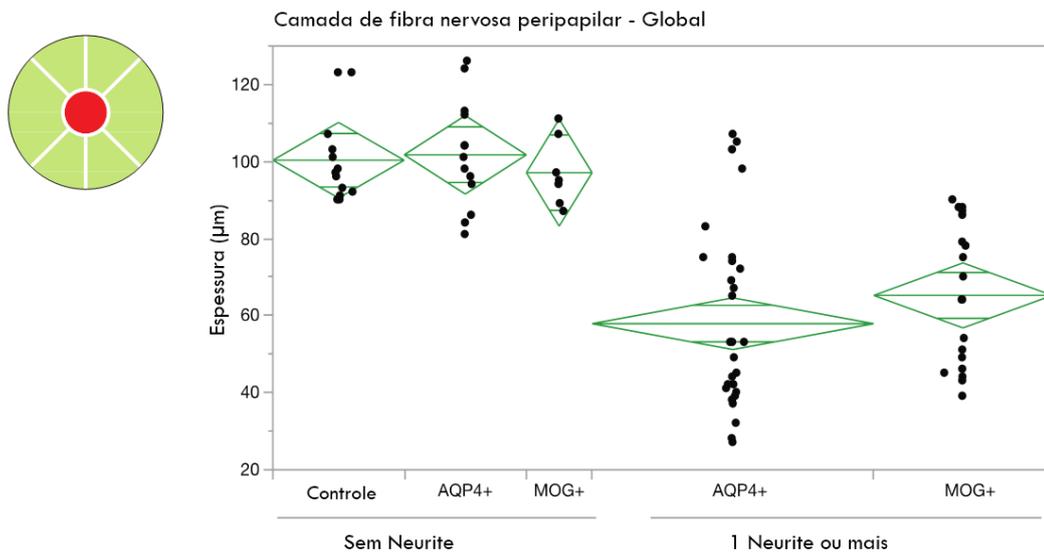
## 4.2 Tomografia de coerência do nervo óptico

Como esperado, olhos que manifestaram NO apresentam redução da espessura da camada de fibras nervosa em todos os quadrantes do nervo óptico, com maior perda nos setores superior e inferior em nervos de pacientes do grupo AQP4+. A seguir, os resultados das comparações da CFNp entre os dois grupos e os controles serão mostrados por setor do nervo.

### 4.2.1 Global

Não houve diferença significativa entre os grupos controle e olhos sem NO para espessura da CFNp, tanto para o grupo AQP4+ ou MOG+ ( $p>0,05$ ). Também não houve diferença entre os grupos nos olhos com NO ( $p=0,0546$ ) (Figura 8).

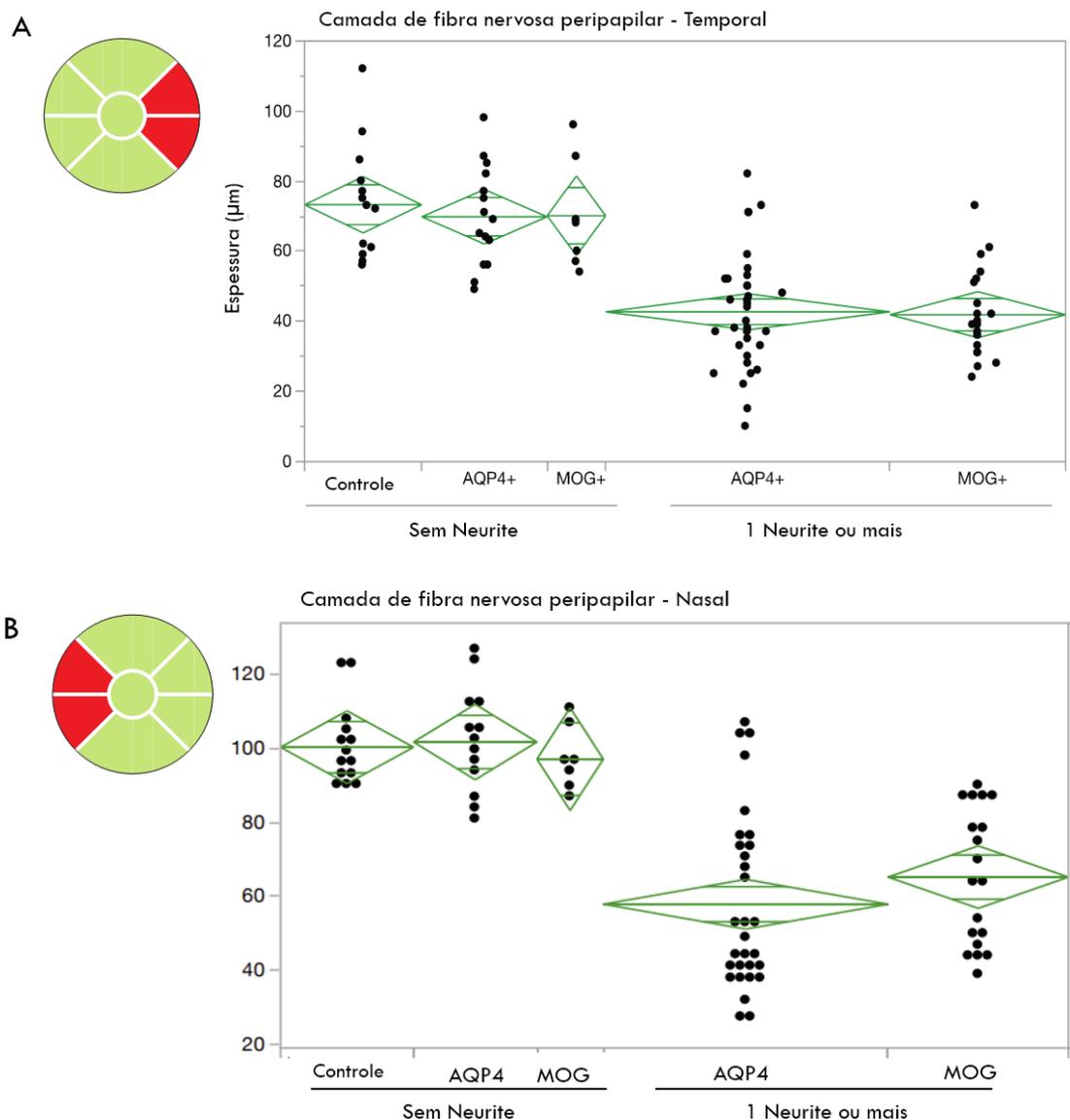
**Figura 8** - Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95%



#### 4.2.2 Setores temporal e nasal

Nos setores temporal e nasal do nervo óptico, não houve diferença entre os grupos controle e olhos sem NO para espessura da CFNp, tanto para o grupo AQP4+ ou MOG+ ( $p > 0,05$ ). Também não houve diferença entre os grupos em olhos com NO nos setores temporal ( $p=0,9997$ ) e nasal ( $p=0,8352$ ) (Figura 9).

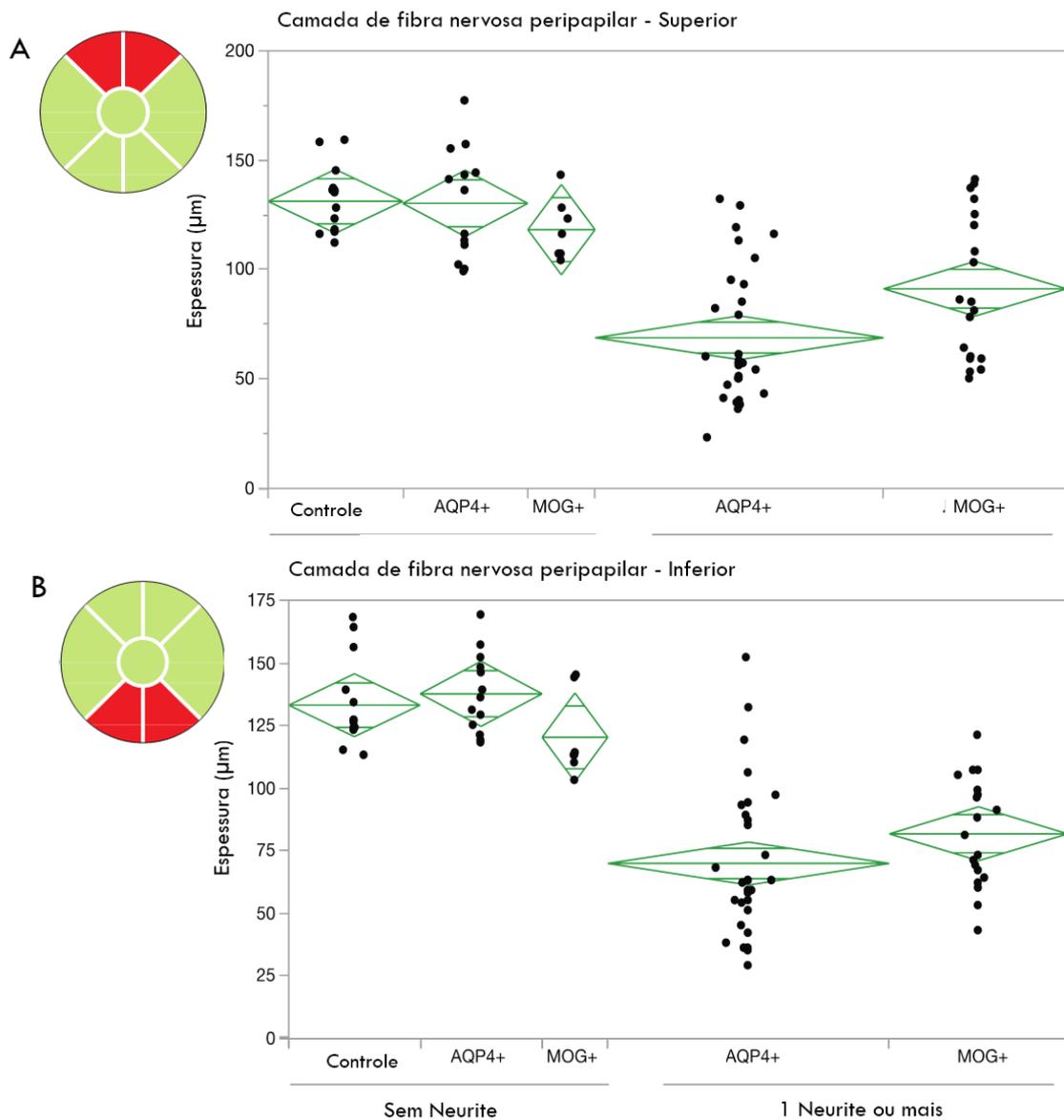
**Figura 9** - Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95%. **(A)** Medidas da CFNp setor temporal. **(B)** Medidas da CFNp setor nasal



#### 4.2.3 Setores superior e inferior

A espessura da CFNp não apresentou diferença nos setores superior e inferior do nervo óptico, em olhos sem NO dos grupos AQP4+ ou MOG+ ( $p > 0,05$ ). Já em olhos com NO, ocorreu maior perda na CFNp do grupo AQP4+, nos setores superior ( $p = 0,0030$ ) e inferior ( $p = 0,0236$ ) (Figura 10).

**Figura 10** - Distribuição das medidas das espessuras das CFNp em olhos sem NO ou com NO para os dois grupos e controles. As linhas centrais dos diamantes são as médias, enquanto as linhas paralelas superiores e inferiores representam os intervalos de confiança de 95%. **(A)** Medidas da CFNp setor superior. **(B)** Medidas da CFNp setor inferior



Os valores das médias de espessura da CFNp, em todos os setores do nervo óptico de olhos sem e com NO, nos grupos AQP4+ e MOG+ mostram a diminuição na espessura em relação aos olhos controles (Tabela 7).

**Tabela 7** - Valores de média e desvio padrão (DP) da espessura da CFNp nos setores global, temporal, nasal, superior e inferior, do nervo óptico em olhos dos grupos controle, AQP4+ e MOG+ sem e com NO ( $\geq 1NO$ )

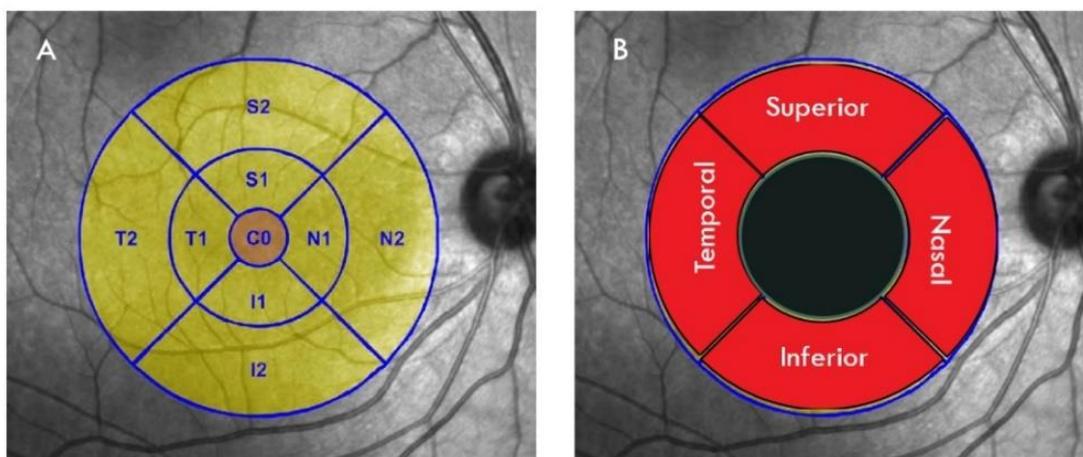
Setor	Controles		AQP4 sem NO		MOG sem NO		AQP4 $\geq 1NO$		MOG $\geq 1NO$	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Global</b>	100,3	10,9	98,0	16,5	81,6	14,2	55,0	4,4	69,0	5,3
<b>Temporal</b>	73,2	16,0	67,3	15,0	49,3	2,0	41,4	2,8	44,3	3,4
<b>Nasal</b>	67,0	16,3	72,3	22,0	54,0	18,2	39,4	3,6	50,0	4,2
<b>Superior</b>	131,2	15,2	127,4	24,4	118,0	16,0	64,0	6,5	96,0	7,7
<b>Inferior</b>	133,0	17,4	131,8	21,4	105,3	20,5	66,0	5,4	86,0	6,5

No grupo MOG+ os protocolos de varredura macular e peripapilar foram realizados em 28 olhos. Em um paciente (dois olhos), o OCT foi inadvertidamente realizada a estratégia com EDI (*Enhanced depth Imaging*), inviabilizando a análise das espessuras das camadas retinianas nesse caso.

### 4.3 Tomografia de coerência óptica da mácula

Apesar da segmentação macular geralmente dividir a retina em nove setores (Figura 11), somente os dados dos setores chamados 2 serão avaliados nesse trabalho (T2, S2, N2 e I2).

**Figura 11 - (A)** Ilustração da grade macular do protocolo ETDRS com segmentação macular com nove setores. **(B)** Setores temporal (T2), superior (S2), nasal (N2) e inferior (I2) avaliados



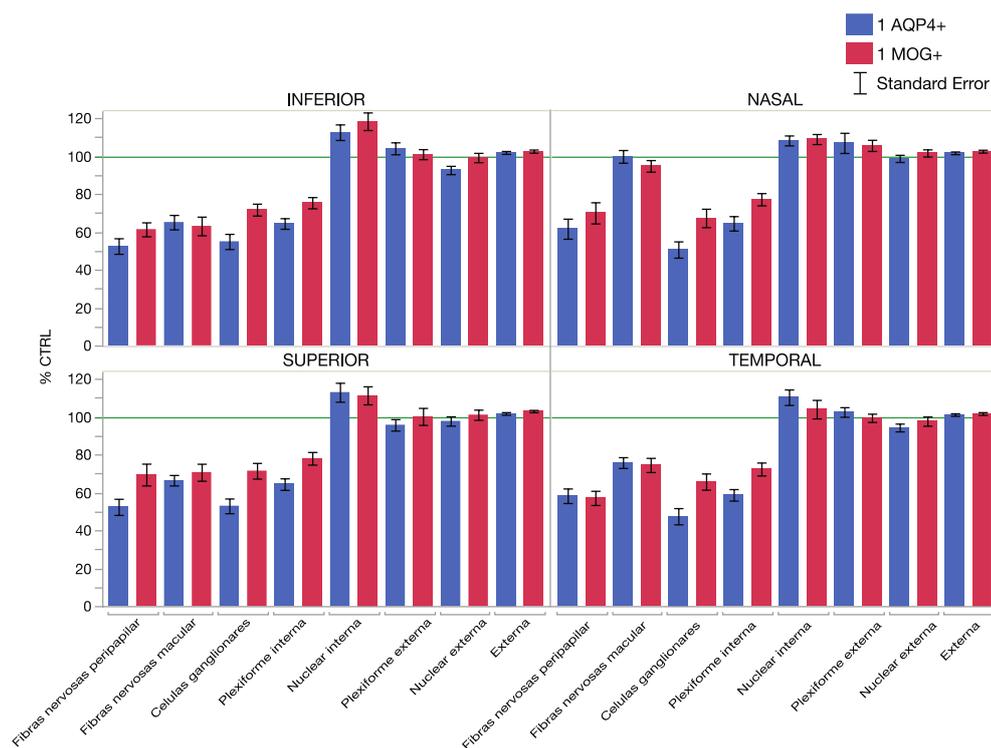
O setor central e os subsetores 1 (T1, S1, N1 e I1) são correspondentes a área foveal ou estão muito próximos dela, e por consequência, as camadas internas da retina nessa região sofrem as distorções na sua espessura pela disposição das fibras de Henle. Além disso, observou-se que não há contribuição das análises das espessuras das camadas da retina nesses subsetores para a compreensão dos resultados do presente estudo. Para os segmentos 2 (T2, S2, N2 e I2), não houve diferença nas espessuras das camadas maculares ( $p > 0,05$ ) em nenhum setor nos olhos sem história de NO, tanto na comparação com olhos controles como entre os grupos AQP4+ e MOG+. Os valores de p encontrados estão no Apêndice B. Por outro lado, foram encontradas diferenças entre as espessuras das camadas retinianas de olhos com NO. De forma esperada, olhos com NO do grupo AQP4+ apresentaram maior perda de espessura, havendo afinamento na CCG nos subsetores temporal, superior e inferior da mácula. A CPI apresentou perda em todos subsetores (Tabela 8). As demais camadas não apresentaram diferença significativa, com valores de  $p > 0,05$ , os valores encontrados estão inclusos no Apêndice B.

**Tabela 8** - Valores de média e desvio padrão (DP) da espessura das camadas retinianas por setores em olhos com uma ou mais NO nos grupos AQP4+ e MOG+ com valores de p

Camada	Setor	Média da espessura com DP em AQP4	Média da espessura com DP em MOG	Significado probabilístico (p)
CCG	Temporal	25,0 ± 9,7	36,7 ± 10,2	0,0009
CCG	Superior	26,1 ± 8,8	36,8 ± 8,7	0,0004
CCG	Inferior	26,8 ± 9,3	36,4 ± 6,5	0,0009
CPI	Temporal	25,8 ± 6,0	32,7 ± 6,5	0,0012
CPI	Nasal	27,1 ± 7,3	33,6 ± 5,9	0,0030
CPI	Superior	25,8 ± 5,8	31,7 ± 5,5	0,0016
CPI	Inferior	26,0 ± 5,2	30,9 ± 5,0	0,0044

Na comparação com grupo controle, a CNI apresentou aumento da espessura em todos setores maculares nos dois grupos, AQP4+ e MOG+ (Figura 12).

**Figura 12** - Colunas representam a porcentagem da espessura das camadas por subsetores maculares em relação ao grupo controle. Barras de erro são intervalos de 95% da média



Devido a baixa visão e ausência de fixação, não foi possível realizar o OCT macular em 15 olhos do grupo AQP4+ com NO, e em sete desses também não foi possível realizar a avaliação do scan peripapilar para exame da CFNp.

Todos os valores das espessuras encontradas nos subsetores maculares da grade ETDRS são mostrados no Apêndice B. Nos OCTs maculares, três olhos apresentaram EMM e membrana epirretiniana (MER) no grupo AQP4+. Nos olhos de pacientes do grupo MOG+ dois olhos apresentaram EMM e descolamento do epitélio pigmentado (DEP) em dois olhos (Tabela 9). Todos esses olhos com alterações haviam apresentado NO. A espessura das camadas maculares desses olhos não foram incluídas no estudo.

**Tabela 9** - Achados observados no OCT macular de pacientes dos dois grupos.

Anticorpo presente	Edema Macular Microcístico	Descolamento do Epitélio Pigmentado	Membrana Epirretiniana
AQP4	3	0	2
MOG	2	2	0

#### 4.4 Acuidade visual (AV)

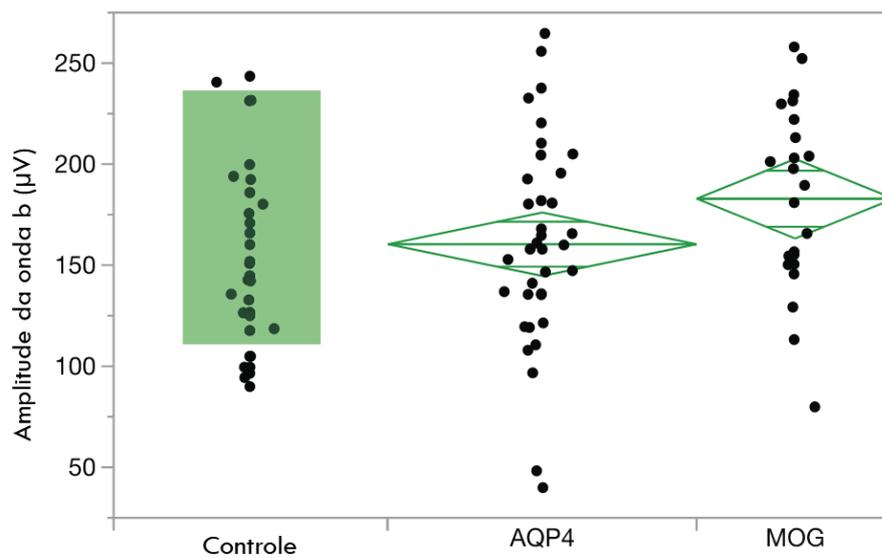
De forma geral os olhos sem NO apresentaram boa AV com correção (todos > 0,23 logMAR – 20/33), e não houve diferença na AV entre os grupos AQP4+ e MOG+ ( $p=0,7567$ ) (Figura 13).



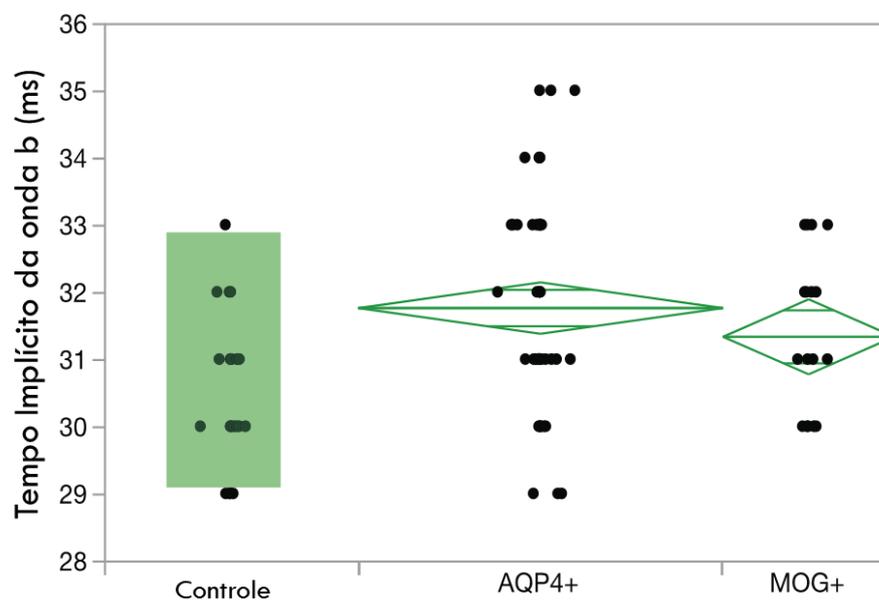


normal (Figura 17). Olhos sem história de NO não apresentaram diferenças e correlações nas análises dos parâmetros da onda b.

**Figura 15** - Amplitude da onda b encontrada em olhos com NO dos grupos AQP4+ e MOG+ comparados com grupo controle. Não houve diferença entre os grupos

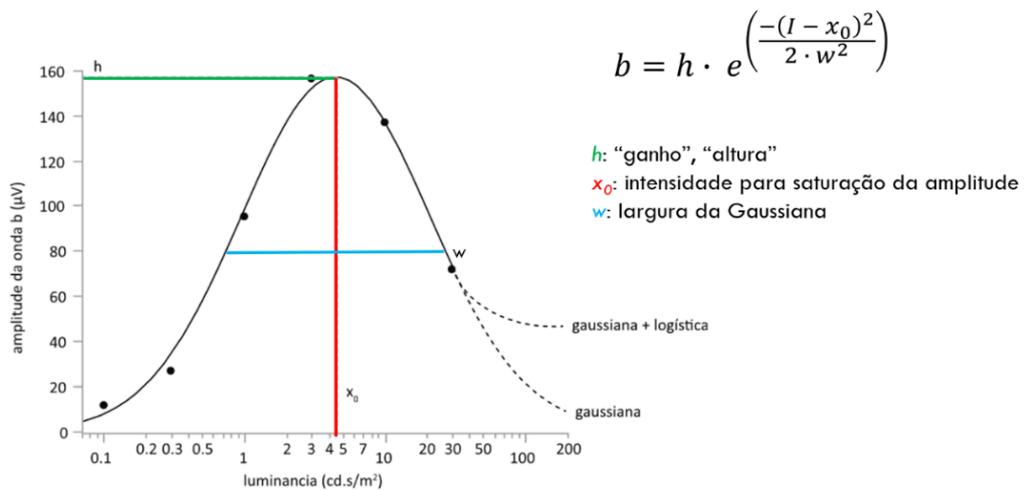


**Figura 16** - Tempo implícito da onda b encontrada em olhos com NO dos grupos AQP4+ e MOG+ comparados com grupo controle. Não houve diferença entre os grupos

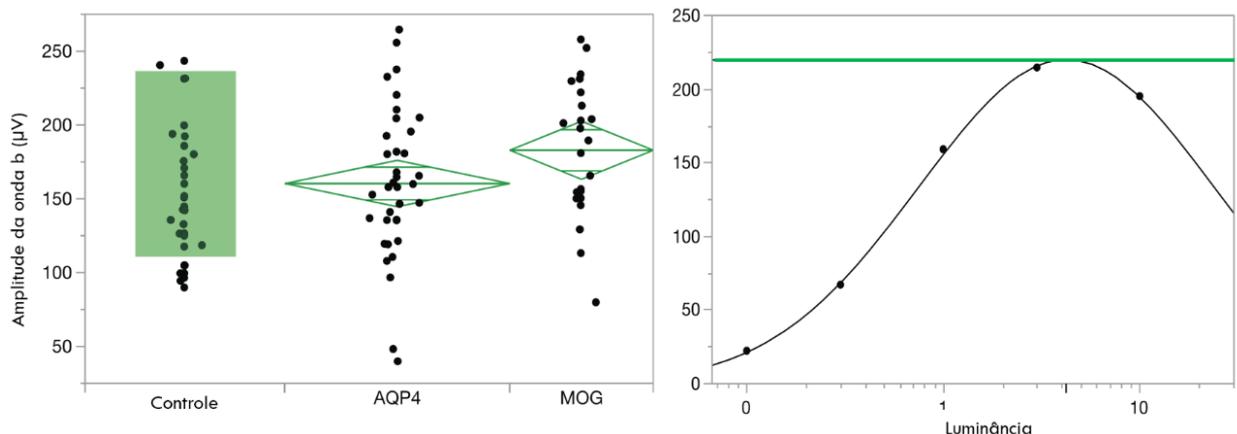


Os parâmetros analisados para o estudo das colinas fotópicas (Figura 17) dos olhos com NO não mostraram diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+ ( $p=0,3048$ ) para a altura da colina fotópica ( $h$ ) (Figura 18).

**Figura 17** - Exemplo de colina fotópica com parâmetros analisados.  $H$  corresponde à altura da colina, em microvolts,  $x_0$ , corresponde a intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda  $b$  com 50% da amplitude  $h$  na parte ascendente da colina fotópica, em microvolts e  $w$  que corresponde à largura da Gaussiana, ou abertura do sino

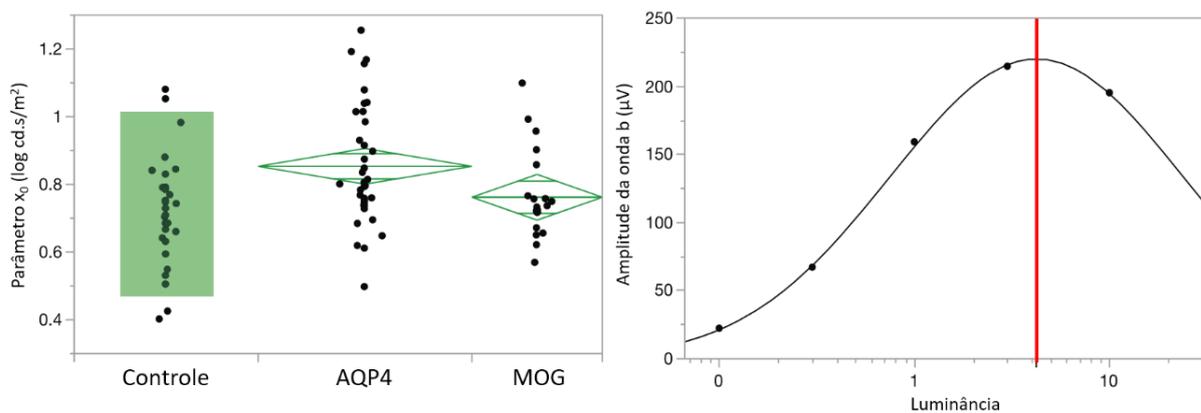


**Figura 18** -  $H$  da amplitude da onda  $b$  encontrada em olhos AQP4+ e MOG+ com NO. Não houve diferença entre os grupos.  $H$  corresponde à barra verde no gráfico da colina fotópica



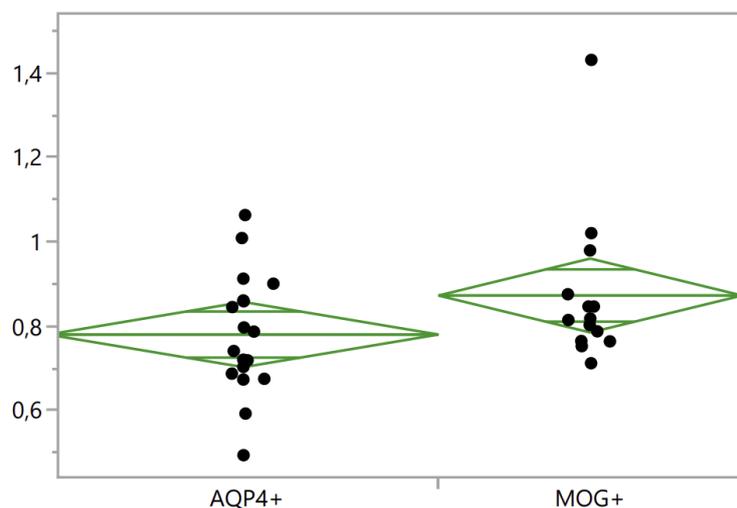
O estudo de  $x_0$ , que corresponde a intensidade de estimulação necessária para gerar uma onda b com 50% da amplitude de h, também não mostrou diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+ ( $p=0,0991$ ) (Figura 19).

**Figura 19** - Comparação do parâmetro  $x_0$  do PH para os grupos. Não houve diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+.  $x_0$  corresponde à barra vermelha no gráfico



Também não houve diferença entre os grupos para o parâmetro  $w$  que mostra a abertura do sino da colina fotópica ( $p=0,1163$ ) (Figura 20).

**Figura 20** - Comparação do parâmetro  $w$  do PH para os grupos. Não houve diferença entre os grupos AQP4+ e MOG+



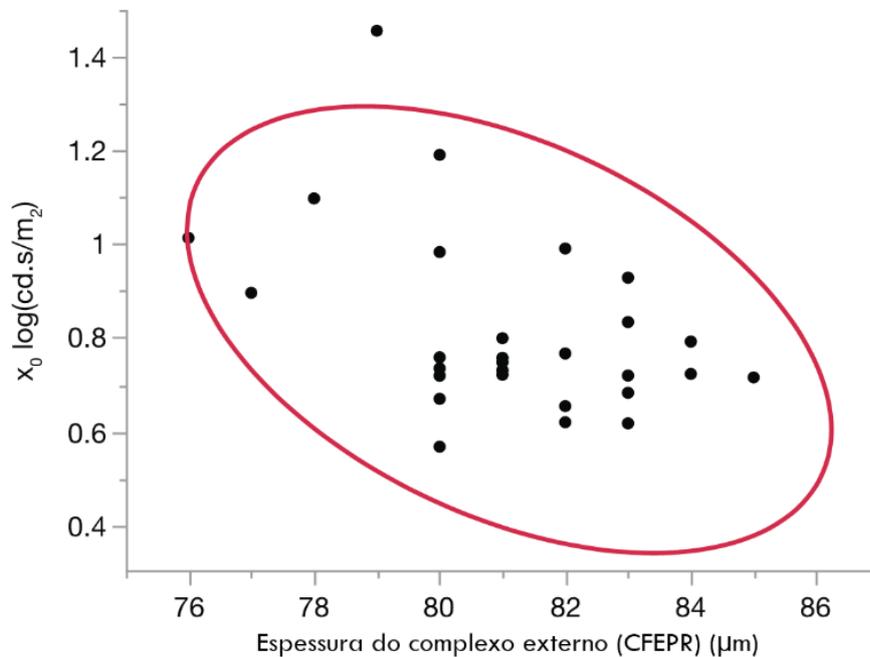
No estudo de correlações entre estrutura retiniana, por meio das espessuras das camadas maculares e função retiniana, a CPI no subsetor nasal, apresentou correlação com o valor de  $h$  da PH e no subcampo inferior da CPI, houve correlação com o valor de  $x_0$ . De forma não esperada, houve correlação entre a espessura das camadas externas da retina e parâmetros do PH. Todos subcampos maculares do CFEPR apresentaram correlação com  $x_0$  (Tabela 10).

**Tabela 10** - Correlações entre espessura das camadas retinianas nos subsetores maculares e parâmetros avaliados no PH em olhos com NO do grupo AQP4 positivo (AQP4+)

Relação das Espessuras Retinianas com Parâmetros do PH Em AQP4+ com $\geq 1$ NO				
Camada	Setor	y	Correlação (r)	Significado Probabilístico (p)
CPI	NASAL	$h$	-0,50	0,0052
CFEPR	TEMPORAL	$x_0$	-0,46	0,0123
CFEPR	INFERIOR	$x_0$	-0,46	0,0146
CFEPR	SUPERIOR	$x_0$	-0,45	0,0171
CFEPR	NASAL	$x_0$	-0,44	0,0160
CNI	INFERIOR	$x_0$	-0,41	0,0274

A correlação entre a espessura do complexo externo da retina e  $x_0$  evidencia que quanto menor a espessura deste complexo, maior deve ser a intensidade luminosa para atingir 50% de  $h$ , ou pico da colina fotópica em olhos com NO do grupo AQP4+ (Figura 21).

**Figura 21** - Correlação existente entre  $x_0$  e espessura do complexo externo formado por fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (CFEPR) em olhos com NO do grupo AQP4+

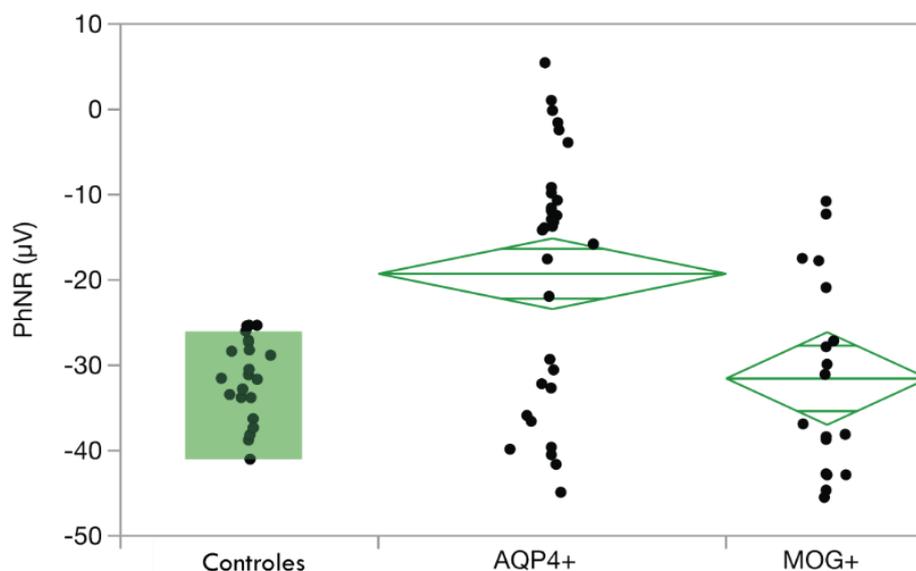


Em olhos com NO e MOG+, não houve correlação entre as espessuras das camadas retinianas e dados da colina fotópica.

#### 4.5.3 Resposta da onda fotópica negativa (PhNR)

Olhos com NO do grupo AQP4+ apresentaram amplitude menor na onda PhNR que olhos do grupo MOG+ (Figura 22) com média de  $-22,2 \mu\text{V}$  com DP de  $\pm 3,0 \mu\text{V}$  na amplitude da onda, enquanto no grupo MOG+ a média foi de  $-36,0 \mu\text{V}$  com DP de  $\pm 3,8 \mu\text{V}$  ( $p=0,0179$ ). Mesmo apresentando menor amplitude, 55% das respostas obtidas no grupo AQP4+ estavam dentro da faixa de normalidade, enquanto no grupo MOG+ esse valor foi de 73%.

**Figura 22** - Amplitude das respostas fotópicas negativas (PhNR) em microvolts nos grupos controle, AQP4+ e MOG+ de olhos com NO



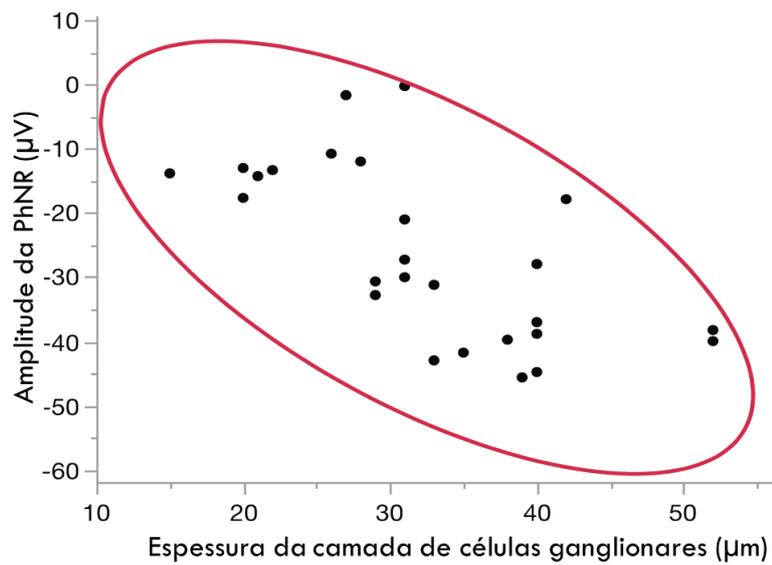
Na correlação entre espessuras das camadas retinianas obtidas pelo OCT e a PhNR, foi observado que em olhos com AQP4+, houve correlação entre afinamento da CFNm nos setores superior e inferior (Tabela 11). Na CCG houve correlação entre perda na espessura e diminuição da amplitude da PhNR em todos os setores (Figura 23) e na CPI no setor inferior (Tabela 11). Nas demais camadas e subsetores maculares não houve correlação e diferenças. No grupo MOG+ não foram encontradas correlações.

**Tabela 11** - Valores de correlação e p entre espessura das camadas retinianas e amplitude da onda PhNR em olhos com uma ou mais NO no grupo AQP4+ positivo (AQP4+)

Relação da PhNR cCom Espessuras Retinianas com $\geq 1$ NO em AQP4+			
Camada	Setor	Correlação (r)	Significado Probabilístico (p)
CFNm	Inferior	-0,57	0,0004
CFNm	Superior	-0,54	0,0010
CCG	Inferior	-0,64	0,0004
CCG	Temporal	-0,54	0,0032
CCG	Nasal	-0,54	0,0028
CCG	Superior	-0,55	0,0032
CPI	Inferior	-0,57	0,0018

A correlação da PhNR em olhos AQP4+ com NO e espessura da CCG evidencia que, quanto mais delgada a CCG menor a amplitude da onda PhNR (Figura 23).

**Figura 23** - Correlação da amplitude da onda PhNR e espessura da CCG em pacientes com uma ou mais NO do grupo AQP4+



## ***5. Discussão***

---

Neste estudo avaliou-se a função retiniana pelo ERG protocolo fotópico estendido correlacionando com a anatomia da retina em 40 pacientes que foram examinados após seis meses do último surto da doença. Os achados deste estudo, portanto, mostram um retrato de um ponto da evolução clínica de cada paciente, sem pretensão de avaliar alterações longitudinais. Para demonstrar que a presente amostra corresponde aos achados na literatura, faremos uma breve discussão sobre os resultados gerais.

Durante o período do estudo, incluímos, conforme demanda, 25 pacientes (62,5%) no grupo AQP4+ e 15 pacientes no grupo MOG+ (37,5%), proporção esta que se apresenta discretamente aumentada para o número de casos de MOGAD em relação a anteriormente descrita na literatura (entre 10 a 30%) (DINOTO *et al.*, 2022; JARIUS *et al.*, 2016; SECHI *et al.*, 2022) que pode estar relacionada com o maior número de diagnósticos realizados por se tratar de um serviço de saúde nível terciário.

Demograficamente, houve predominância de pacientes do sexo feminino no grupo AQP4+, com relação de 23 mulheres para dois homens (11,5:1), constituindo uma relação maior de pacientes acometidas do sexo feminino do que as já descritas de 9:1 (HOR *et al.*, 2020), 6,5:1 (MEALY *et al.*, 2012) e 5:1 (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2002). Na MOGAD, foram incluídas sete pacientes do sexo feminino e oito pacientes do sexo masculino, o que leva a uma relação de 7:8, muito próximo de descrito de 1:1 na literatura (CIOTTI *et al.*, 2020; COBO-CALVO *et al.*, 2018; MARIGNIER *et al.*, 2021). No entanto, ao se avaliar os menores de 18 anos do grupo MOG+, a proporção foi de 4:1, sendo quatro do sexo feminino (80%) e somente um do sexo masculino (20%).

A idade de inclusão dos pacientes AQP4+ foi de  $42 \pm 2$  anos, com idade de início da doença de  $38 \pm 2$  anos, coerente com trabalhos prévios (WINGERCHUK, 2009, 2010). Para o grupo de MOG+, a idade de apresentação da doença foi de  $33 \pm 3$  anos, uma década mais cedo que a da NMOSD. A idade média de diagnóstico no grupo MOG+ foi de  $30 \pm 3$  anos, coerente com a literatura (JURYNCZYK *et al.*, 2017; LEITE; SATO, 2020).

Houve predominância de pacientes brancos (60%) nos inclusos, tanto no grupo AQP4+ (15 pacientes) quanto no grupo MOG+ (nove pacientes), 37% eram

pardos (nove pacientes) nos AQP4+ e 33% (cinco pacientes) nos MOG+. Houve somente um paciente negro em cada grupo, correspondendo a 4% na AQP4+ e 7% na MOGAD. Para os pacientes MOG+, a predominância de brancos está de acordo com os achados de outros estudos (GOSPE; CHEN; BHATTI, 2021; SUTTON *et al.*, 2022). A maior prevalência de brancos ou caucasianos para o grupo AQP4+ mostra, no entanto, discordância com trabalhos realizados em coorte americana (MEALY *et al.*, 2012), japonesa (MIYAMOTO *et al.*, 2018) e até mesmo brasileira (PAPAI-ALVARENGA *et al.*, 2002) que mostraram predominância da doença em afrodescendentes e asiáticos. É importante ressaltar que, no Brasil, mediante o alto grau de miscigenação da população, pode ser difícil determinar quem é considerado "caucasiano" podendo estes pacientes possuírem influência genética de outras etnias.

Ao serem inseridos no estudo, 68% dos pacientes (17 pacientes) com AQP4+ haviam apresentado NO associada a LETM, 16% (quatro pacientes) somente com NO e 16% (quatro pacientes) somente com LETM.

Na apresentação da NO na AQP4+, 40% (20 olhos) tiveram NO monofásica, 14% (sete olhos) duas NOs e 12% (seis olhos) três ou mais NOs. Em 17 olhos (34%) não ocorreu NO. Somando o número de olhos com duas neurites, ou mais, tivemos recorrência em 26% (13 olhos). O registro de recorrências de NO na NMOSD é frequente e foi observada de 67 a 90% dos casos, em estudos prévios (JARIUS *et al.*, 2012; JIAO *et al.*, 2013). A porcentagem de recorrência inferior à descrita na literatura pode estar relacionada ao controle da doença por terapia imunossupressora utilizada pela maioria dos pacientes do presente estudo.

Quanto a mielite, o estudo radiológico evidenciou LETM em 21 pacientes com AQP4+, sendo que 10 pacientes (40%) apresentaram somente um episódio de desmielinização medular, dois (8%) apresentaram uma recorrência e nove pacientes (36%) apresentaram duas ou mais recorrências. Houve correlação entre pior score na EDSS e número de mielites na NMOSD, correlação não observada nos pacientes com mielite do grupo MOGAD.

Na MOGAD verificou-se variação nas manifestações iniciais da doença. A NO isolada foi a mais comum com 15 casos e presente em todas as faixas etárias, sendo monofásica em quatro pacientes e recorrente em seis. A ADEM foi a forma

inicial presente em três pacientes, duas com nove anos e uma com 15 anos de idade. A literatura descreve que a ADEM é comum nessa faixa etária e parece ocorrer mais comumente após vacinação ou quadro infeccioso (GOSPE; CHEN; BHATTI, 2021, KONUSKAN *et al.*, 2018).

Como bem descrito, nos dois grupos de doenças a NO foi presente em 33 olhos no grupo AQP4+ e em 23 olhos no MOG+. Como o dano na CFNp e retina ocorre já após o primeiro episódio de NO, optou-se por avaliar em um único grupo os olhos que já haviam apresentado uma ou mais NO.

Na avaliação anatômica, no grupo AQP4+ encontrou-se afinamento nas CFNp, CFNm, CCG e CPI, corroborando o que já foi descrito anteriormente (FU *et al.*, 2021; NAISMITH *et al.*, 2009; OERTEL *et al.*, 2018; RATCHFORD *et al.*, 2009). A maior perda na CFNp nesse grupo ocorreu nos setores inferior e superior do nervo óptico, dado já bem abordado na literatura, que descreve comprometimento predominantemente nestes setores da CFNp em casos de NMOSD enquanto que na EM o acometimento tende a ser no setor temporal do nervo (BENNETT *et al.*, 2015). O espessamento da CNI encontrado também já foi relatado em olhos após acometimento do nervo óptico na NMOSD (FU *et al.*, 2021).

Quando comparadas com a espessura de retinas entre os grupos e com o controle, olhos sem NO, não apresentaram perdas e diferenças. Este achado mostra que não houve perda subclínica nos olhos acometidos com NO. Apesar de relatadas perdas em olhos de pacientes sem NO com AQP4+ (FU *et al.*, 2021), em olhos com MOG+, até o momento, não foram descritas evidências de degeneração neuronal progressiva subclínica ou de degeneração retrógrada retiniana (OERTEL *et al.*, 2018, 2022).

Foram excluídos do estudo das espessuras das camadas retinianas, olhos que apresentaram EMM, MER e DEP, para que não ocorressem medidas incorretas das camadas. Estas alterações já foram observadas em outros estudos e reforçam o argumento de dano retiniano primário coexistente com a essas doenças desmielinizantes (OERTEL *et al.*, 2022; YU *et al.*, 2021). Na avaliação funcional, estes olhos realizaram o ERG e tiveram as respostas criteriosamente analisadas, não sendo observado discrepâncias.

Quanto a avaliação funcional psicofísica, a AV foi pior nos olhos com NO do grupo com AQP4+. Sete destes olhos apresentaram acometimento severo, ficando sem percepção luminosa após a NO, o que evidencia o caráter incapacitante desta doença. Olhos com NO do grupo MOG+ mostraram boa AV. Essa diferença observada na AV final, após o evento desmielinizante nas duas doenças, NMOSD e MOGAD, já foi encontrada em vários trabalhos (DAUBY *et al.*, 2022; LEITE; SATO, 2020). No entanto, o estudo eletrofisiológico pelo ERG, mostrou pouca distinção nas respostas registradas entre os dois grupos AQP4+ e MOG+.

A menor amplitude para a onda PhNR encontrada em olhos com história de NO do grupo AQP4+ era esperada, já que esta resposta fornece informações sobre a função das células ganglionares da retina e seus axônios (VISWANATHAN *et al.*, 1999) e pode estar reduzida em distúrbios que afetem a parte mais interna da retina, incluindo o glaucoma e outras formas de neuropatias ópticas (MARMOY; VISWANATHAN, 2021; VISWANATHAN *et al.*, 1999; YAMASHITA *et al.*, 2022).

Em menor proporção, a PhNR também apresentou redução em olhos com NO do grupo MOG+, porém, não houve diferença entre a amplitude registrada nesses olhos versus controles, evidenciando dano mais brando na CCG de MOG+ e recuperação benigna destes casos em relação aos olhos com NO por AQP4+. A PhNR tem demonstrado ser uma ferramenta útil no diagnóstico e seguimento de distúrbios do nervo óptico (CVENKEL; SUSTAR; PEROVŠEK, 2022; SENGER *et al.*, 2020) . Não há até atual data trabalhos publicados da PhNR em olhos com NO por AQP4+ e MOG+.

Quanto aos dados registrados pelo protocolo fotópico estendido do ERG, os dados analisados não compreenderam somente os parâmetros analisados para pesquisa da colina fotópica. Foram analisadas as ondas a e os valores encontrados estavam dentro da normalidade, sem atraso no tempo implícito (latência) e sem diminuição da amplitude dessas ondas. A avaliação da função retiniana também foi composta pelas respostas escotópicas, porém estas não foram analisadas neste trabalho, que priorizou pelas análises fotópicas. Futuramente, será possível realizar a análise destes dados e suas correlações.

Como esperado, na análise dos dados obtidos pelo protocolo fotópico estendido do ERG, a amplitude e tempo implícito da onda b encontraram-se dentro

da normalidade, sem diferenças entre os grupos AQP4+ e MOG+. Entre os grupos, também não houve diferenças nos parâmetros do PH, ou seja, as colinas fotópicas construídas a partir do ERG foram similares, não havendo deslocamento das à direita ou diminuição da amplitude (h).

Ainda não é bem elucidada a origem e mecanismos exatos do fenômeno do PH, embora várias hipóteses tenham sido propostas: soma da onda a e das ondas b (WALI; LEGUIRE, 1992), branqueamento de pigmentos dos cones ou adaptação celular em resposta a iluminação de fundo (VALETON; VAN NORREN, 1983) e redução da resposta OFF (onda d) após estimulação com intensidades de estímulo mais altas (KONDO, 2000).

A fim de se excluir a possível interferência da retina interna na gênese da colina fotópica, olhos com neuropatia óptica podem ser considerados modelos úteis para o estudo da gênese do PH, pois, apresentam perdas nas CCG e CFN ao mesmo tempo que permitem avaliação precisa da função pós-fototransdução e do sistema de cones (CHAPLIN *et al.*, 2009).

Em humanos, ao se avaliar 27 olhos com hipoplasia do nervo óptico, e por conseguinte comprometimento de células ganglionares e CFN, os registros dos ERGs fotópicos pelo protocolo estendido apresentaram morfologia esperada em todos os olhos com malformação no nervo óptico (CHAPLIN *et al.*, 2009).

Anteriormente, em avaliação de registros de ERGs em olhos de macacos, que apresentam respostas no ERG similares aos humanos, o bloqueio farmacológico de neurônios de terceira ordem da retina, não induziu alteração nas respostas registradas para a formação da colina fotópica (UENO *et al.*, 2004).

Ainda nesse estudo, foi possível avaliar que com o bloqueio das células bipolares ON, o padrão de diminuição da amplitude da onda b com o incremento da intensidade luminosa do estímulo se manteve e, a onda a não se alterou, mesmo com o bloqueio conjunto das bipolares ON e OFF. Com isso, foi possível estabelecer que o atraso no pico da onda b observado na colina fotópica com o aumento da intensidade luminosa, era atribuído as células bipolares OFF, sem a participação dos fotorreceptores, no caso cones, na gênese do fenômeno PH (UENO *et al.*, 2004).

No presente estudo, os dados encontrados mostraram que o afinamento das CFN, CCG e CPI, em olhos com NO, não causaram alterações na colina fotópica,

mesmo no grupo AQP4+ em que o dano nessas camadas foi maior. Se então, não foram observadas alterações com o comprometimento da retina interna, tais achados nos levam sugerir que não há participação da retina interna na gênese do fenômeno PH.

Porém, de forma inesperada, a correlação encontrada entre o parâmetro  $x_0$  do PH com o complexo externo da retina de olhos de pacientes com NO do grupo AQP4+ mostrou que em olhos com afinamento deste complexo retiniano, foram necessários estímulos luminosos mais intensos para se atingir o pico da amplitude da colina fotópica. Ou seja, observou-se que em olhos com NO do grupo AQP4+ a contribuição dos neurônios internos da retina para o fenômeno PH é pequena ou nula, e, de alguma forma, a função de cones pode se relacionar direta ou indiretamente na gênese da colina fotópica.

Como, no entanto, não foram observadas alterações na amplitude e tempo implícito da onda a no ERG fotópico estendido, fica evidente que não há alteração funcional nos cones nos olhos em estudo.

Portanto, aliando estes dados aos já descritos na literatura (CHAPLIN *et al.*, 2009; UENO *et al.*, 2004), é possível concluir que em olhos com dano nas camadas internas (CFN, CCG e CPI) não há alteração da colina fotópica e, diante da função de cones dentro da normalidade, a correlação encontrada entre o complexo externo da retina e  $x_0$ , pode ser atribuída diretamente com segmento pós-fototransdução da retina, mais especificamente com a camada média da retina composta de células bipolares.

A diminuição da amplitude da onda b com o aumento da intensidade do estímulo luminoso, seria atribuída a diminuição das respostas das células bipolares ON e interação negativa entre as respostas geradas por essas células e as bipolares OFF, levando a atraso do pico resultante (HAMILTON *et al.*, 2007). Por isso, haveria diminuição da amplitude da onda b após o pico ser atingido (h) a cada aumento na intensidade de estímulo utilizada levando a conformação da colina fotópica.

## **6. Conclusões**

---

Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que na presente amostra a NO foi uma manifestação central nas doenças do NMOSD, sendo maior o dano na CFNp e camadas internas da retina nos pacientes com NO por AQP4+ que no MOG+.

Na avaliação funcional pelo ERG, somente a onda PhNR mostrou diferença entre os grupos, sendo menor a resposta em olhos com NO por AQP4+. O ERG pelo protocolo estendido não se mostrou um exame sensível para avaliação do acometimento retiniano em olhos com ou sem NO prévia, sem indícios de comprometimento de fotorreceptores e camada média da retina nos olhos de pacientes dos dois sorotipos (AQP4+ e MOG+).

Apesar do ERG de protocolo estendido não ter mostrado alterações funcionais nas retinas de olhos com NO, os dados mostraram, de forma inédita, que o fenômeno do PH não depende da função da retina interna e externa, mas resulta principalmente da camada média da retina, mais especificamente das células bipolares.

## ***7. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>***

---

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 4ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2020.

ABEL, A.; McCLELLAND, C.; LEE, M. S. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. **Survey of Ophthalmology**. v. 64, n. 6, p. 770-779, nov-dec 2019.

ALVES, C. S.; SANTOS, F. B. C.; DINIZ, D. S. Correlation between Amerindian ancestry and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMSOD) among patients in Midwestern Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5, p. 497-504, maio 2022.

BACH, M. *et al.* ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. **Documenta Ophthalmologica**, v. 126, n. 1, p. 1-7, 17 fev. 2013.

BARBONI, P. *et al.* Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration. **Brain**, v. 136, n. 7, p. e239-e239, jul. 2013.

BECK, R. W. The Optic Neuritis Treatment Trial. **Archives of Ophthalmology**, v. 110, n. 3, p. 331, 1 mar. 1992.

BENNETT, J. *et al.* Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 21, n. 6, p. 678-688, 6 maio 2015.

CHAPLIN, C. *et al.* Light-adapted electroretinograms in optic nerve hypoplasia. **Documenta Ophthalmologica**, v. 119, n. 2, p. 123-132, 11 out. 2009.

CHEN, J. J. *et al.* Optic neuritis in the era of biomarkers. **Survey of Ophthalmology**, v. 65, n. 1, p. 12-17, jan. 2020.

CIOTTI, J. R. *et al.* Clinical and laboratory features distinguishing MOG antibody disease from multiple sclerosis and AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 45, p. 102399, out. 2020.

COBO-CALVO, A. *et al.* Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults. **Neurology**, v. 90, n. 21, p. e1858-e1869, 22 maio 2018.

CVENKEL, B.; SUSTAR, M.; PEROVŠEK, D. Monitoring for glaucoma progression with SAP, electroretinography (PERG and PhNR) and OCT. **Documenta Ophthalmologica**, v. 144, n. 1, p. 17-30, 15 fev. 2022.

DAUBY, S. *et al.* Comparative study of AQP4-NMOSD, MOGAD and seronegative NMOSD: a single-center Belgian cohort. **Acta Neurologica Belgica**, v. 122, n. 1, p. 135-144, 1 fev. 2022.

DAWSON WW; TRICK GL; LITZKOW CA. Improved electrode for electroretinography. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 18, n. 9, p. 988-991, 1979.

DEVIC É. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. **Bull Med (Paris)**, v. 8, p. 1033-1034, 1894.

DINOTO, A. *et al.* Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 866824, 23 mar. 2022.

DUTRA, B. G. *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. **Radiographics**, v. 38, n. 1, p. 169-193, 1 jan. 2018.

FILGUEIRAS, T. G. *et al.* Outer retinal dysfunction on multifocal electroretinography may help differentiating multiple sclerosis from neuromyelitis optica spectrum disorder. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 928, 27 ago. 2019. eCollection 2019.

FOROOGHIAN, F. *et al.* Electroretinographic abnormalities in multiple sclerosis: possible role for retinal autoantibodies. **Documenta Ophthalmologica**, v. 113, n. 2, p. 123-132, 2 nov. 2006.

FRISHMAN, L. *et al.* ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. **Documenta Ophthalmologica**, v. 136, n. 3, p. 207-211, 31 jun. 2018.

FU, J. *et al.* A comparative study of alteration in retinal layer segmentation alteration by SD-OCT in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. **Advances in Ophthalmology Practice and Research**, v. 1, n. 1, p. 100007, nov. 2021.

FUJIHARA, K. *et al.* Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. **Clinical and Experimental Neuroimmunology**, v. 3, n. 2, p. 58-73, maio 2012.

GELFAND, J. M. *et al.* Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. **Brain**, v. 135, n. 6, p. 1786-1793, 1 jun. 2012.

GOSPE, S. M.; CHEN, J. J.; BHATTI, M. T. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. **Eye**, v. 35, n. 3, p. 753-768, 15 mar. 2021.

GRANIT, R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. **The Journal of Physiology**, v. 77, n. 3, p. 207-239, 8 fev. 1933.

GREEN, A. J.; CREE, B. A. C. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 80, n. 9, p. 1002-1005, 1 set. 2009.

HAMILTON, R. *et al.* The luminance–response function of the human photopic electroretinogram: A mathematical model. **Vision Research**, v. 47, n. 23, p. 2968-2972, out. 2007.

HANSON, J. V. M. *et al.* Outer Retinal Dysfunction in the Absence of Structural Abnormalities in Multiple Sclerosis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 59, n. 1, p. 549, 26 jan. 2018.

HOOD, D. C. *et al.* The Multifocal Electroretinogram. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 23, n. 3, p. 225-235, set. 2003.

HOR, J. Y. *et al.* Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 501, 26 jun. 2020.

HUDA, S. *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorders Case vignette **Clinical Medicine**, v. 19, n. 2, p. 169-176, mar 2019.

HURTUBISE, B. *et al.* MOG Antibody–Associated Disease and Thymic Hyperplasia. **Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 10, n. 2, p. e200077, 14 mar. 2023.

JAIN, K. *et al.* “FLAMES: A novel burning entity in MOG IgG associated disease”. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 49, p. 102759, abr. 2021.

JANG, Y. J. *et al.* Microcytic abnormalities of the inner retina in a patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody–associated optic neuritis. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 5, p. 2129-2131, 19 maio 2021.

JARIUS, S. *et al.* Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, n. 1, p. 14, 19 dez. 2012.

JARIUS, S.; WILDEMANN, B. The history of neuromyelitis optica. **Journal of Neuroinflammation**, v. 10, n. 1, p. 797, 15 dez. 2013.

JARIUS, S.; WILDEMANN, B.; PAUL, F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 176, n. 2, p. 149-164, 9 abr. 2014.

JARIUS, S. *et al.* MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. **Journal of Neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 280, 28 dez. 2016.

JARIUS, S. *et al.* Neuromyelitis optica. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 85, 22 out. 2020.

JIAO, Y. *et al.* Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 81, n. 14, p. 1197-204, 1 out. 2013.

JURYNCZYK, M. *et al.* Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. **Brain**, v. 140, n. 12, p. 3128-3138, 1 dez. 2017.

KARANJIA, R. *et al.* The Photopic Negative Response: An Objective Measure of Retinal Ganglion Cell Function in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 58, n. 6, p. BIO300, 19 out. 2017.

KIM, H. J. *et al.* MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. **Neurology**, v. 84, n. 11, p. 1165-1173, 17 mar. 2015.

KONDO, M. Amplitude Decrease of Photopic ERG b-Wave at Higher Stimulus Intensities in Humans. **Japanese Journal of Ophthalmology**, v. 44, n. 1, p. 20-28, fev. 2000.

KONUSKAN, B. *et al.* Retrospective analysis of children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disorders. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 26, p. 1-7, nov. 2018.

LAMB, T. D.; PUGH, E. N. Phototransduction, Dark Adaptation, and Rhodopsin Regeneration The Proctor Lecture. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 12, p. 5138, 1 dez. 2006.

LANGE, C. *et al.* Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 247, n. 1, p. 137-142, 3 jan. 2009.

LEE, T. H. *et al.* Retinal ganglion cell and axonal loss in optic neuritis: Risk factors and visual functions. **Eye (Basingstoke)**, v. 31, n. 3, p. 467-474, 1 mar. 2017.

LEITE, M. I.; SATO, D. K. MOG-antibody-associated disease is different from MS and NMOSD and should be considered as a distinct disease entity - Yes. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 3, p. 272-274, 1 mar. 2020.

LENNON, V. A. *et al.* IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. **Journal of Experimental Medicine**, v. 202, n. 4, p. 473-477, 15 ago. 2005.

LINN, D. M. *et al.* The role of potassium conductance in the generation of light responses in Müller cells of the turtle retina. **Visual Neuroscience**, v. 15, n. 03, p. 449-458, maio-jun. 1998.

MARIGNIER, R. *et al.* Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 9, p. 762-772, set. 2021.

MARMOY, O. R.; VISWANATHAN, S. Clinical electrophysiology of the optic nerve

and retinal ganglion cells. **Eye**, v. 35, n. 9, p. 2386-2405, 11 set. 2021.

McCULLOCH, D. L. *et al.* ISCEV extended protocol for the stimulus–response series for light-adapted full-field ERG. **Documenta Ophthalmologica**, v. 138, n. 3, p. 205-215, 30 jun. 2019.

MEALY, M. A. *et al.* Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 9, p. 1176- 1180, 1 set. 2012.

MIYAMOTO, K. *et al.* Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 89, n. 6, p. 667-668, jun. 2018.

NAISMITH, R. T. *et al.* Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 72, n. 12, p. 1077-1082, 24 mar. 2009.

NEWMAN, N. J. The Optic Neuritis Treatment Trial. **Ophthalmology**, v. 127, n. 4, p. S172-S173, abr. 2020.

NILSSON, S. E. Human retinal vascular obstructions. A quantitative correlation of angiographic and electroretinographic findings. **Acta ophthalmologica**, v. 49, n. 1, p. 111-33, 1971.

OERTEL, F. C. *et al.* Retinal ganglion cell loss in neuromyelitis optica: A longitudinal study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 89, n. 12, p. 1259-1265, 1 dez. 2018.

OERTEL, F. C. *et al.* Longitudinal Retinal Changes in MOGAD. **Annals of Neurology**, v. 92, n. 3, p. 476-485, 16 set. 2022.

PALACE, J. *et al.* Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. **Brain**, v. 142, n. 5, p. 1310-1323, 1 maio 2019.

PAPAI-ALVARENGA, R. M. *et al.* Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 73, n. 4, p. 429-435, out. 2002.

PEACHEY, N. S. *et al.* Light adaptation and the luminance-response function of the cone electroretinogram. **Documenta Ophthalmologica**, v. 79, n. 4, p. 363-369, 1992.

PEACHEY, N. S.; *et al.* Properties of the human cone system electroretinogram during light adaptation. **Applied Optics**, v. 28, n. 6, p. 1145, 15 mar. 1989.

PEKCEVIK, Y. *et al.* Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 22, n. 3, p. 302-311, 24 mar. 2016.

PEREIRA, W. L. C. J. *et al.* Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 355, n. 1-2, p. 7-17, ago. 2015.

PORCIATTI, V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. **Experimental Eye Research**, v. 141, p. 164-170, dez. 2015.

RATCHFORD, J. N. *et al.* Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. **Neurology**, v. 73, n. 4, p. 302-308, 28 jul. 2009.

REBOLLEDA, G.; DE DOMPABLO, E.; MUÑOZ-NEGRETE, F. J. Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 35, n. 2, p. 165-167, 30 jun. 2015.

REICHELDT, W.; PANNICKE, T. Voltage-dependent K<sup>+</sup> currents in guinea pig Müller (glial) cells show different sensitivities to blockade by Ba<sup>2+</sup>. **Neuroscience Letters**, v. 155, n. 1, p. 15-18, maio 1993.

REINDL, M.; WATERS, P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 2, p. 89-102, 17 fev. 2019.

ROBSON, A. G. *et al.* ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. **Documenta Ophthalmologica**, v. 136, n. 1, p. 1-26, 3 fev. 2018.

ROBSON, A. G. *et al.* ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). **Documenta Ophthalmologica**, v. 144, n. 3, p. 165-177, 5 jun. 2022.

SCHMIDT, F. *et al.* Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 11, p. 45-50, jan. 2017.

SECHI, E. *et al.* Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. **Frontiers in Neurology**, v. 13, 17 jun. 2022.

SENGER, C. *et al.* Electrophysiology in Glaucoma. **Journal of Glaucoma**, v. 29, n. 2, p. 147-153, fev. 2020.

SIEVING, P. A. Photopic ON- and OFF-pathway abnormalities in retinal dystrophies. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 91, p. 701-73, 1993.

SOTIRCHOS, E. S. *et al.* In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. **Neurology**, v. 80, n. 15, p. 1406-1414, 9 abr. 2013a.

SRIRAM, P. *et al.* Relationship between Optical Coherence Tomography and

Electrophysiology of the Visual Pathway in Non-Optic Neuritis Eyes of Multiple Sclerosis Patients. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. e102546, 28 ago. 2014.

SUSTAR, M. *et al.* ISCEV extended protocol for the photopic On-Off ERG. **Documenta Ophthalmologica**, v. 136, n. 3, p. 199-206, 22 jun. 2018.

SUTTON, P. *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: Presentation and outcomes of adults at a single center. **Journal of Neuroimmunology**, v. 373, p. 577987, dez. 2022.

TEWARIE, P. *et al.* The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. e34823, 19 abr. 2012.

THOMPSON, A. J.; *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 2, p. 162-173, Feb 2018.

UENO, S. *et al.* Luminance Dependence of Neural Components that Underlies the Primate Photopic Electroretinogram. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 45, n. 3, p. 1033, 1 mar. 2004.

VALETON, J. M.; VAN NORREN, D. Light adaptation of primate cones: An analysis based on extracellular data. **Vision Research**, v. 23, n. 12, p. 1539–1547, jan. 1983.

VECINO, E. *et al.* Glia-neuron interactions in the mammalian retina. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 51, p. 1-40, mar. 2016.

VISWANATHAN, S. *et al.* The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 40, n. 6, p. 1124-1136, maio 1999.

WALI, N.; LEGUIRE, L. E. The photopic hill: A new phenomenon of the light adapted electroretinogram. **Documenta Ophthalmologica**, v. 80, n. 4, p. 335-342, 1992.

WINGERCHUK, D. M. Neuromyelitis optica: Effect of gender. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 286, n. 1-2, p. 18-23, nov. 2009.

WINGERCHUK, D. M. Neuromyelitis optica spectrum disorders. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 16, n. 5 Multiple Sclerosis, p. 105-21, oct. 2010.

WINGERCHUK, D. M. *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurology**, v. 85, n. 2, p. 177-189, 14 jul. 2015.

XU, X.; KARWOSKI, C. Current source density analysis of the electroretinographic d wave of frog retina. **Journal of Neurophysiology**, v. 73, n. 6, p. 2459-2469, 1 jun. 1995.

YAMASHITA, T. *et al.* Photopic negative response recorded with RETeval system in

eyes with optic nerve disorders. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 9091, 31 maio 2022.

YOU, Y. *et al.* Evidence of Müller Glial Dysfunction in Patients with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. **Ophthalmology**, v. 126, n. 6, p. 801-810, 1 jun. 2019.

YU, J. *et al.* Alterations in the Retinal Vascular Network and Structure in MOG Antibody-Associated Disease: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 41, n. 4, p. e424-e432, dez. 2021.

## ***8. Anexo***

---

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

[www.hcrp.usp.br](http://www.hcrp.usp.br)



Ribeirão Preto, 01 de setembro de 2010

Ofício nº 2969/2010  
CEP/MGV

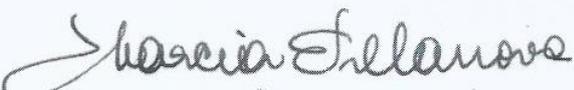
**Prezados Senhores,**

O trabalho intitulado **“FUNÇÃO VISUAL EM NEUROMIELITE ÓPTICA”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 311ª Reunião Ordinária realizada em 30/08/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 8863/2010.

*Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.*

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.



**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores  
**ANDRÉ MARCIO VIEIRA MESSIAS**  
**Katharina Vieira Messias/ Prof. Dr. Jayter Silva de Paula**  
Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

---

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário  
FWA – 0000 2733, IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4  
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : [cep@hcrp.usp.br](mailto:cep@hcrp.usp.br)  
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

## **9. Apêndices**

---

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA FUNÇÃO VISUAL EM NEUROMIELITE ÓPTICA (NMO)**

O senhor(a) tem um tipo de doença denominada Neuromielite Óptica, e é por meio deste, convidado (a) a participar do estudo intitulado FUNÇÃO VISUAL EM NEUROMIELITE ÓPTICA (Esclerose múltipla, Neuromielite e *Spectro* da Neuromielite óptica)

Caso o Sr. (a) participe da pesquisa, será necessária a realização de consultas oftalmológicas direcionadas, que já fazem parte da avaliação médica necessária para o correto seguimento clínico do(a) Sr.(a), com os seguintes exames: medida da acuidade visual, medida da pressão intra-ocular, biomicroscopia (avaliação da porção anterior e posterior do olho com lâmpada de fenda), mapeamento de retina, de tomografia óptica computadorizada, campimetria, potencial evocado visual e eletrorretinografia.

Os benefícios esperados estão relacionados a mais precisa e mais rápida detecção de alterações visuais que possam estar acometendo a via visual do senhor (a), paciente com NMO, que mereça atenção ou até reprogramação de tratamento.

Para que o estudo tenha sucesso, o senhor (a) deverá comparecer ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) para as consultas no ambulatório de neuroftalmologia do HCFMRP, como ocorre de rotina com os pacientes com problemas semelhantes.

O médico André Messias pode ser contatado todos os dias da semana através dos seguintes telefones (16) 3602-2523 ou (16) 3602-2323 e no endereço Divisão de Oftalmologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Avenida Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto – São Paulo – Brasil, sendo o responsável pelo seu tratamento e fará o seu acompanhamento conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

Estão garantidas todas as informações que o Sr. (a) queira, antes durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo a liberdade de recusar participar. Caso o Sr. (a) aceite participar, poderá retirar seu consentimento a

qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento nesse serviço, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

Pela sua participação no estudo, o Sr. (a) não receberá qualquer valor em dinheiro. O Sr. (a) terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Ribeirão Preto,

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

## APÊNDICE B

**Tabela 1** - Média e desvio padrão das espessuras retinianas em olhos de pacientes com AQP4+ positivo, sem NO.

ESPESSURAS DAS CAMADAS RETINIANAS EM PACIENTES AQP4+ POSITIVO SEM NEURITE							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
<b>C0</b>	10,7 ± 1,7	12,5 ± 3,0	18,8 ± 2,0	15,3 ± 2,8	23,3 ± 6,5	91,5 ± 9,4	92,3 ± 3,6
<b>T1</b>	16,9 ± 1,5	41,5 ± 5,5	38,0 ± 2,6	35,0 ± 5,0	32,6 ± 5,2	76,1 ± 11,6	84,0 ± 3,6
<b>T2</b>	26,2 ± 5,8	50,1 ± 7,9	38,8 ± 5,9	38,6 ± 4,2	31,8 ± 3,3	66,7 ± 8,4	78,2 ± 2,3
<b>N1</b>	16,1 ± 1,5	40,7 ± 4,5	37,1 ± 2,7	33,0 ± 3,3	33,1 ± 4,8	73,2 ± 11,4	82,5 ± 3,2
<b>N2</b>	17,2 ± 1,8	46,2 ± 6,6	39,5 ± 4,2	37,2 ± 3,0	29,9 ± 4,6	65,0 ± 9,2	77,4 ± 2,5
<b>S1</b>	18,3 ± 2,2	45,9 ± 5,1	38,2 ± 2,8	39,0 ± 7,6	38,1 ± 10,7	68,0 ± 16,4	80,6 ± 2,9
<b>S2</b>	29,5 ± 5,5	47,3 ± 6,1	36,7 ± 4,9	40,1 ± 8,2	32,3 ± 7,1	64,0 ± 11,4	78,5 ± 2,4
<b>I1</b>	19,0 ± 2,9	47,0 ± 5,1	38,4 ± 1,9	37,5 ± 5,2	32,4 ± 6,9	72,2 ± 10,9	80,7 ± 3,0
<b>I2</b>	31,2 ± 4,3	46,3 ± 6,6	37,1 ± 4,7	38,0 ± 3,5	30,4 ± 4,0	60,7 ± 8,0	77,2 ± 2,6

**Tabela 2** - Média e desvio padrão das espessuras retinianas em olhos de pacientes com MOG+ positivo, sem NO.

ESPESSURAS DAS CAMADAS RETINIANAS EM PACIENTES MOG+ POSITIVO SEM NEURITE							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
<b>C0</b>	10,2 ± 2,6	10,7 ± 3,5	18,2 ± 4,7	14,5 ± 5,7	22,7 ± 4,9	87,0 ± 7,7	90,2 ± 2,8
<b>T1</b>	16,7 ± 1,5	41,7 ± 7,1	40,0 ± 5,2	33,2 ± 3,3	33,0 ± 4,6	77,5 ± 7,7	85,0 ± 3,7
<b>T2</b>	23,7 ± 2,7	59,5 ± 1,2	47,0 ± 0,8	40,2 ± 3,4	33,5 ± 3,4	68,7 ± 4,3	80,5 ± 1,7
<b>N1</b>	17,0 ± 1,1	43,2 ± 4,5	40,7 ± 2,8	34,0 ± 1,4	31,7 ± 3,2	73,5 ± 4,2	83,2 ± 2,2
<b>N2</b>	18,0 ± 0,8	50,2 ± 2,0	46,2 ± 1,5	36,2 ± 0,9	31,2 ± 2,3	66,0 ± 3,1	79,0 ± 0,8
<b>S1</b>	18,5 ± 1,2	52,7 ± 4,2	43,2 ± 1,5	40,0 ± 1,8	48,2 ± 22,8	53,7 ± 19,9	82,2 ± 2,2
<b>S2</b>	30,5 ± 0,5	53,5 ± 0,5	42,0 ± 1,4	43,7 ± 6,2	39,0 ± 8,7	55 ± 13,7	79,5 ± 1,7
<b>I1</b>	18,5 ± 1,2	51,5 ± 4,6	42,7 ± 4,2	35,2 ± 1,7	26,7 ± 3,3	79,7 ± 6,5	81,0 ± 1,6
<b>I2</b>	34,0 ± 8,6	53,7 ± 1,7	43,0 ± 1,4	36,2 ± 2,8	27,7 ± 3,0	69,0 ± 4,5	77,0 ± 0,8

**Tabela 3** - Média e desvio padrão das espessuras retinianas em olhos de pacientes com AQP4+ positivo, com uma ou mais ( $\geq 1$ ) NO.

ESPESSURAS DAS CAMADAS RETINIANAS EM PACIENTES AQP4+ POSITIVO COM $\geq 1$ NEURITE							
Setor Macular	CFN Macular	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
C0	5,9 $\pm$ 3,2	8,0 $\pm$ 2,3	14,5 $\pm$ 2,6	14,3 $\pm$ 6,8	18,2 $\pm$ 4,5	88,0 $\pm$ 12,0	90,0 $\pm$ 4,6
T1	15,3 $\pm$ 2,9	25,0 $\pm$ 9,7	24,0 $\pm$ 6,7	37,3 $\pm$ 7,7	30,0 $\pm$ 4,0	77,0 $\pm$ 8,6	85,0 $\pm$ 3,7
T2	19,0 $\pm$ 3,5	25 $\pm$ 10,3	25,8 $\pm$ 6,0	43,3 $\pm$ 6,7	31 $\pm$ 3,4	66,3 $\pm$ 7,0	81,0 $\pm$ 2,4
N1	15,0 $\pm$ 3,0	17,3 $\pm$ 8,8	23,3 $\pm$ 7,5	33,0 $\pm$ 5,4	29,0 $\pm$ 5,2	77,7 $\pm$ 10,5	83,5 $\pm$ 3,7
N2	18,0 $\pm$ 2,6	23,7 $\pm$ 9,7	27,1 $\pm$ 7,3	40,3 $\pm$ 4,8	31,7 $\pm$ 7,6	66,2 $\pm$ 6,0	80,0 $\pm$ 2,5
S1	15,3 $\pm$ 2,3	21,6 $\pm$ 9,8	24,5 $\pm$ 7,4	41,8 $\pm$ 7,2	31,7 $\pm$ 5,0	72,5 $\pm$ 6,8	83,0 $\pm$ 3,2
S2	19,3 $\pm$ 4,0	26,1 $\pm$ 8,8	25,8 $\pm$ 5,8	43,1 $\pm$ 7,3	31,8 $\pm$ 4,0	64,3 $\pm$ 8,0	80,0 $\pm$ 2,5
I1	15,8 $\pm$ 3,3	21,6 $\pm$ 10,8	24,0 $\pm$ 7,1	40,3 $\pm$ 7,0	30,0 $\pm$ 4,2	74,0 $\pm$ 7,5	82,0 $\pm$ 3,0
I2	20,6 $\pm$ 5,6	26,8 $\pm$ 9,3	26,0 $\pm$ 5,2	43,6 $\pm$ 8,0	31,5 $\pm$ 4,5	60,8 $\pm$ 6,7	79,0 $\pm$ 2,8

**Tabela 4** - Média e desvio padrão das espessuras retinianas em olhos de pacientes com MOG+ positivo, com uma ou mais ( $\geq 1$ ) NO.

ESPESSURAS DAS CAMADAS RETINIANAS EM PACIENTES MOG+ POSITIVO COM $\geq 1$ NEURITE							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
C0	8,0 $\pm$ 2,7	9,2 $\pm$ 3,0	16,6 $\pm$ 2,9	13,3 $\pm$ 2,9	19,3 $\pm$ 3,4	92,5 $\pm$ 12,4	92,2 $\pm$ 2,6
T1	16,8 $\pm$ 2,4	23,5 $\pm$ 10,1	30,1 $\pm$ 5,8	37,2 $\pm$ 5,1	29,8 $\pm$ 4,8	80,2 $\pm$ 9,8	86,3 $\pm$ 2,0
T2	18,8 $\pm$ 3,9	36,7 $\pm$ 10,2	32,7 $\pm$ 6,5	41,8 $\pm$ 8,3	30,8 $\pm$ 2,9	69,6 $\pm$ 7,4	81,2 $\pm$ 2,5
N1	16,2 $\pm$ 1,6	26,0 $\pm$ 10,6	30,7 $\pm$ 6,0	35,5 $\pm$ 2,9	31,2 $\pm$ 2,7	77,8 $\pm$ 6,0	85,2 $\pm$ 2,4
N2	16,7 $\pm$ 2,2	33,6 $\pm$ 10,3	33,6 $\pm$ 5,9	40,8 $\pm$ 4,2	31,8 $\pm$ 3,7	68,2 $\pm$ 5,3	80,6 $\pm$ 2,5
S1	17,1 $\pm$ 2,2	31,3 $\pm$ 12,0	30,5 $\pm$ 7,1	42,2 $\pm$ 5,9	35,6 $\pm$ 10,6	72,2 $\pm$ 10,7	83,7 $\pm$ 2,5
S2	20,4 $\pm$ 5,4	36,8 $\pm$ 8,7	31,7 $\pm$ 5,5	44,1 $\pm$ 7,8	33,4 $\pm$ 6,2	66,8 $\pm$ 7,3	81,2 $\pm$ 2,0
I1	16,6 $\pm$ 2,2	29,5 $\pm$ 10,0	29,5 $\pm$ 5,7	41,7 $\pm$ 6,2	31,0 $\pm$ 3,7	77,5 $\pm$ 8,6	83,0 $\pm$ 2,4
I2	20,2 $\pm$ 6,5	36,4 $\pm$ 6,5	30,9 $\pm$ 5,0	45,5 $\pm$ 7,3	30,8 $\pm$ 3,3	65,8 $\pm$ 6,7	79,5 $\pm$ 2,6

**Tabela 5** - Valores de  $p$  encontrados na comparação das espessuras das camadas retinianas por subcampo macular entre olhos controles e AQP4+ positivos, sem NO.

CONTROLES x AQP4 SEM NEURITE (valores de p)							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
<b>C0</b>	0.5877	0.9580	0.6492	0.9923	0.9931	0.4849	0.9556
<b>T1</b>	0.9273	0.7847	0.2455	0.8362	0.9810	0.9360	0.7315
<b>T2</b>	0.7312	0.6744	0.0744	0.7573	1.0000	0.1987	0.3484
<b>N1</b>	0.9308	0.7297	0.2863	0.6231	0.9932	0.9999	0.9153
<b>N2</b>	0.9999	0.9502	0.4247	0.9842	0.9152	0.7557	0.7894
<b>S1</b>	1.0000	0.5865	0.4801	0.8922	0.9809	1.0000	0.8596
<b>S2</b>	0.5998	0.8318	0.4765	0.9618	0.9707	0.9884	0.9954
<b>I1</b>	0.7940	0.7557	0.2949	0.7338	0.9997	0.9417	0.9432
<b>I2</b>	1.0000	0.7394	0.4492	0.9953	0.9659	0.0387	0.9998

Na comparação da espessura das camadas retinianas dos pacientes com o grupo controle com grupo MOG+ positivos, não foram encontradas diferenças significativas (Tabelas 6 a 8).

**Tabela 6** - Valores de  $p$  encontrados na comparação das espessuras das camadas retinianas por subcampo macular entre olhos controles e MOG+ positivos, sem NO.

CONTROLES x MOG SEM NEURITE (valores de p)							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
<b>C0</b>	0.7728	0.6574	0.7804	0.9931	1.0000	0.9696	1.0000
<b>T1</b>	0.7312	0.9623	0.9429	0.9248	0.9260	1.0000	1.0000
<b>T2</b>	0.9579	0.9467	0.9817	1.0000	0.6210	0.9626	0.9973
<b>N1</b>	1.0000	0.9968	0.9998	0.9991	1.0000	0.9999	1.0000
<b>N2</b>	0.9976	1.0000	0.9085	0.9810	0.9932	0.9974	0.9973
<b>S1</b>	0.9989	0.9991	0.9938	0.9964	1.0000	0.3290	.09904
<b>S2</b>	0.9591	0.9890	0.9894	0.8296	0.4107	0.1614	0.9932
<b>I1</b>	0.8330	1.0000	1.0000	0.8506	0.9995	0.6778	1.0000
<b>I2</b>	0.9648	0.9391	0.9326	0.9620	0.9991	0.9504	0.9999

**Tabela 7** - Valores de  $p$  encontrados na comparação das espessuras das camadas retinianas por subcampo macular entre olhos AQP4+ e MOG+, sem NO. \*valor de  $p$  com diferença estatisticamente relevante.

COMPARAÇÃO DAS ESPESSURAS RETINIANAS POR SUBCAMPO MACULAR ENTRE OLHOS AQP4+ E MOG+ SEM NEURITE (valores de $p$ )							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
C0	0.7915	0.4125	0.4610	0.2704	0.9123	0.7966	0.1726
T1	0.6789	0.2885	0.0603*	0.5738	0.9273	0.6421	0.6740
T2	0.6221	0.0095*	0.0049*	0.2016	0.3767	0.5830	0.0856
N1	0.4014	0.0895	0.0065*	0.1472	0.4202	0.7702	0.5694
N2	0.5174	0.1159	0.0020*	0.9926	0.6335	0.7944	0.1583
S1	0.8190	0.0048*	0.0008*	0.4962	0.4226	0.3645	0.2876
S2	0.5661	0.0238*	0.0248*	0.3493	0.3338	0.3501	0.2108
I1	1.0000	0.0280*	0.0016*	0.8834	0.3097	0.3138	0.7748
I2	0.3580	0.0181*	0.0066*	0.9926	0.5743	0.2007	0.8810

**Tabela 8** - Valores de  $p$  encontrados na comparação das espessuras das camadas retinianas por subcampo macular entre olhos AQP4+ e MOG+ positivos, com uma ou mais NO. \*valor de  $p$  com diferença estatisticamente relevante.

COMPARAÇÃO DAS ESPESSURAS RETINIANAS POR SUBCAMPO MACULAR ENTRE OLHOS AQP4+ E MOG+ COM $\geq 1$ NEURITE (valores de $p$ )							
Setor Macular	CFNm	CCG	CPI	CNI	CPE	CNE	CFEPR
C0	0.0203*	0.1101	0.0143*	0.9786	0.4167	0.4837	0.5273
T1	0.0941	0.0374*	0.0025*	0.8460	0.9415	0.3560	0.4396
T2	0.9297	0.0009*	0.0012*	0.3755	0.9611	0.2033	0.7000
N1	0.0757	0.0146*	0.0011*	0.1275	0.3112	0.7747	0.1585
N2	0.2921	0.0066*	0.0030*	0.8268	0.8481	0.2446	0.4393
S1	0.0180	0.0066*	0.0071*	0.7672	0.0982	0.7610	0.8342
S2	0.4181	0.0004*	0.0016*	0.8815	0.2507	0.3934	0.3597
I1	0.3045	0.0211*	0.0066*	0.2824	0.6317	0.1284	0.4821
I2	0.9695	0.0009*	0.0044*	0.4927	0.5646	0.0287	0.6484