



**Renata Barbosa Paolilo**

**Espectro da neuromielite óptica associada ao  
anticorpo anti-aquaporina 4 em pacientes  
pediátricos**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Dr. Douglas Kazutoshi Sato

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2021**

**Renata Barbosa Paolilo**

**Espectro da neuromielite óptica associada ao  
anticorpo anti-aquaporina 4 em pacientes  
pediátricos**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Dr. Douglas Kazutoshi Sato

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paolilo, Renata Barbosa  
Espectro da neuromielite óptica associada ao anticorpo anti-aquaporina 4 em pacientes pediátricos / Renata Barbosa Paolilo. -- São Paulo, 2021.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Neurologia.  
Orientador: Douglas Kazutoshi Sato.

Descritores: 1.Aquaporina 4 2.Esclerose múltipla  
3.Glicoproteína mielina-oligodendrócito 4.Mielite  
5.Neurite óptica 6.Neuromielite óptica

USP/FM/DBD-399/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Dedicatória

*Aos queridos pacientes que  
dividiram suas histórias e lutas para  
a construção deste trabalho. Vocês  
me ensinaram muito mais que  
neuroimunologia. Minha eterna  
admiração por cada um de vocês e  
suas famílias.*

## Agradecimentos

Aos meus pais, **Bete** e **Jonnilson**, por nunca terem medido esforços para me ver feliz e realizada. Obrigada pela compreensão da minha ausência em tantos momentos... Obrigada pelo amor incondicional que sempre dedicaram a mim!

Ao meu irmão **Rodrigo**, pelo companheirismo verdadeiro que construímos ao longo dos anos. Obrigada pelo seu amor e torcida.

Ao meu companheiro de vida, **Marcio Nattan**, que acompanhou cada passo deste trabalho e foi o suporte em todos os momentos. Obrigada por acreditar em mim e viver mais esse sonho comigo! Te amo!

Aos **meus avôs** que foram tão importantes na minha formação como pessoa. Em especial à minha **Gorda**, que hoje seria a pessoa mais orgulhosa, obrigada pelo amor que coloriu a minha infância.

Aos meus **tios** e **primos**, obrigada pelo carinho sempre dedicado a mim. A minha **sogra** e **cunhada**, pelo acolhimento. Ao meu **sogro**, pela alegria compartilhada enquanto estivemos juntos.

Ao **Dr. Douglas**, agradeço a oportunidade de realizar esse trabalho sob sua orientação. Obrigada pelos ensinamentos ao longo destes anos.

Ao **Dr. Albino**, que me acolheu desde a residência, por ter sempre sido um exemplo de neuropediatra e por ser hoje um amigo! Obrigada pelo suporte de todas as quintas e demais seis dias da semana.

Ao **Dr. Dagoberto** e à **Dra. Samira** por terem me acolhido na Neuroimunologia. Agradeço infinitamente a confiança que depositaram em mim com este trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos na clínica de adultos, fundamentais para a minha formação em neuroimunologia. Sou honrada por ter aprendido com o legado do Dr. Dagoberto.

Ao **Dr. Ming Lim**, por ser meu grande exemplo de neuroimunologista pediátrico e pesquisador. Obrigada pela confiança e por todas as oportunidades que criou para o meu crescimento. Agradeço também ao **Dr. Kumaran Deiva** e à **Dra. Yael Hacohen** pelos ensinamentos durante a colaboração internacional.

Aos grandes Neurologistas Infantis com quem tive a honra de aprender a minha profissão: **Dr. Fernando, Dra. Maysa, Dra. Umbertina, Dra. Leticia, Dr. Erasmo, Dra. Clarissa, Dr. Marco e Dr. Edmar.**

A **Dra. Carolina Rimkus** pelos ensinamentos em neurorradiologia e pelo tempo dedicado a este trabalho.

A todos os **mestres** que participaram da minha formação no Colégio Antônio Vieira, Sunshine School, Academia de Ballet da Bahia, UFBA, LAN, HU-USP, Instituto da Criança e Neuro-HC. Tive a sorte de aprender com os melhores!

Aos meus amigos da época do colégio, em especial às minhas meninas (**Lud, Rina, Brito, Nati, Duda, Rob, Fau, Tati e Vivi**) por cada momento de vida dividido e por continuarmos crescendo juntas! Aos meus amigos da 2006.1, em especial aos meus **propedêuticos, Lão e Jota** que fizeram da faculdade a melhor fase da vida! A **Marli** pelo carinho. A todos os **amigos de Salvador**, amizades construídas no prédio, ballet, cursinho, minha saudade é grande! À **Doca**, para quem a distância não muda o amor!

À minha **Grande Bahia** e amigos das **panelas irmãs**, por terem transformado os desafios da residência de Pediatria em momentos felizes!

Aos amigos da Neurologia-2014, obrigada pelos momentos divididos nos plantões, estudos e “pós-ictais”. Obrigada **Herval, Adalberto e Paty Takahashi** por terem sido os melhores preceptores! Obrigada **Ciro, Bella e Poli** por serem sempre 100% e **Tarcila** pela amizade!

Aos amigos da neuroimunologia que me acolheram e dividiram comigo as angústias e alegrias da pós-graduação: **Laís, Mateus, Milena, Ana Bia, Vini, Aline, Pedro e Bruna**.

A **Davi Solla**, que me ensinou estatística e ajudou na análise de dados desta tese e dos artigos.

A **equipe de enfermagem** e da **recepção do ambulatório da Neurologia** pela ajuda todas as terças, sempre regada a muitas risadas. Ao serviço dos ambulatórios e **SAME do Instituto da Criança**, pela ajuda com prontuários e cadastros. Ao **LIM-15** e à **Camila**, pela ajuda com as amostras armazenadas.

À Clínica e aos **residentes** de Neurologia Infantil do HCFMUSP, pela oportunidade de discutirmos juntos os casos de neuroimunologia pediátrica.

Agradeço aos serviços que me acolheram em São Paulo: HEVA, CER, HMAA.

Aos amigos das equipes do Samaritano, BP, Sepaco, Santa Catarina e PROADI-HIAE pela parceria em todos os anos de trabalho!

À todos os **pacientes** e suas famílias, obrigada pela confiança e ensinamentos que vão além da Medicina.

À **Deus**, pela vida!

## Normatização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.



## Sumário

Lista de Abreviaturas  
 Lista de Figuras  
 Lista de Quadro  
 Lista de Tabelas  
 Resumo  
 Abstract

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	1
<b>2</b>	<b>Revisão de Literatura</b>	
	2.1 Aspectos históricos.....	3
	2.2 A aquaporina 4 e a fisiopatologia do ENMO.....	9
	2.3 Epidemiologia.....	12
	2.4. Apresentação clínica, radiológica e laboratorial.....	14
	2.5 Considerações sobre tratamento	
	2.5.1 Tratamento de fase aguda.....	21
	2.5.2 Tratamento de fase crônica.....	22
	2.6 ENMO de início pediátrico.....	23
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	
	3.1 Objetivo primário.....	29
	3.2 Objetivos secundários.....	29
<b>4</b>	<b>Métodos</b>	
	4.1 Sujeitos e desenho do estudo.....	31
	4.2 Avaliação clínica dos participantes.....	35
	4.3 Questionários utilizados.....	37
	4.4 Avaliação laboratorial e dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG.....	38
	4.5 Avaliação dos exames de Ressonância Magnética.....	40
	4.6 Análise estatística.....	42
	4.7 Aspectos éticos.....	43
<b>5</b>	<b>Resultados</b>	
	5.1 Características demográficas dos participantes.....	44
	5.2 Características clínicas, laboratoriais e radiológicas do primeiro ataque	45
	5.3 Características do seguimento clínico dos participantes	
	5.3.1 Aspectos clínicos.....	48
	5.3.2 Aspectos laboratoriais.....	49
	5.3.3 Características dos resultados de anticorpos anti-AQP4.....	51
	5.3.4 Características do tratamento na fase aguda.....	52
	5.3.5 Características do tratamento imunossupressor.....	54
	5.4 Características de neuroimagem.....	57
	5.4.1 Achados dos exames de RM de encéfalo.....	58

5.4.2 Achados dos exames de RM das órbitas.....	62
5.4.3 Achados dos exames de RM da coluna.....	65
5.5 Análise dos desfechos clínicos e de qualidade de vida	
5.5.1 Análise do impacto da doença.....	68
5.5.2 Análise da escala de qualidade de vida.....	70
5.5.3 Sequelas clínicas na última avaliação.....	70
5.5.4 Análise comparativa das sequelas na última avaliação.....	73
5.6 Características do seguimento longitudinal.....	74
5.7 Análise comparativa	
5.7.1 Comparação com as demais síndromes desmielinizantes adquiridas.....	76
5.7.2 Comparação com portadores de Esclerose Múltipla de início precoce.....	78
5.7.3 Comparação com a coorte europeia.....	80
<b>6 Discussão.....</b>	<b>83</b>
<b>7 Conclusões.....</b>	<b>100</b>
<b>8 Anexos.....</b>	<b>102</b>
<b>9 Referências.....</b>	<b>137</b>

Apêndices

## Lista de Abreviaturas

ADEM	Encefalomielite disseminada aguda (do inglês <i>acute disseminated encephalomyelitis</i> )
ANCA	Anticorpo contra o citoplasma de neutrófilos
Anti-AQP4	Anticorpo anti-aquaporina 4
Anti-DNA	Anticorpo contra o nucleossomo
Anti-La	Anticorpo contra o antígeno La
Anti-MOG	Anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (do inglês <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i> )
Anti-Ro	Anticorpo contra o antígeno Ro
Anti-SM	Anticorpo anti-Smith
Anti-TPO	Anticorpo antiperoxidase tireoideana
AP	Área Postrema
AQP4	Aquaporina 4
AV	Acuidade visual
AZA	Azatioprina
BOC	Bandas oligoclonais
BSL	Lesão hiperintensa na sequência ponderada em T2 (do inglês <i>bright spotty lesion</i> )
CBA	Ensaio baseado em células (do inglês <i>cell-based assay</i> )
CID	Classificação Internacional de Doenças
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade (do inglês <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EM	Esclerose Múltipla
EMP	Esclerose Múltipla Pediátrica
ENMO	Espectro da Neuromielite Óptica
FACS	Ensaio baseado em células com leitura por citometria de fluxo
FAN	Fator anti-nuclear
FLAIR	Método de aquisição de imagem magnética (do inglês <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> )
GFAP	Proteína glial fibrilar ácida (do inglês <i>glial fibrillary acidic protein</i> )
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Sistema do antígeno leucocitário humano (do inglês <i>human leukocyte antigen</i> )
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
IIQ	Intervalo interquartil
IPMSSG	Grupo de estudos internacional de Esclerose Múltipla Pediátrica (do inglês <i>International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group</i> )
IPND-2015	Painel Internacional para o diagnóstico de Neuromielite Óptica 2015 (do inglês <i>International Panel for NMO Diagnosis</i> )

IVIG	Imunoglobulina humana intravenosa (do inglês <i>intravenous immunoglobulin</i> )
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LogMAR	Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução
MMF	Micofenolato de mofetila
MOGAD	Doença associada ao anticorpo anti-MOG (do inglês <i>MOG associated disease</i> )
MPIV	Metilprednisolona intravenosa
MT	Mielite aguda
MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
MTX	Metotrexato
NMO	Neuromielite Óptica
NO	Neurite Óptica
OCT	Tomografia de Coerência Óptica (do inglês <i>Optical coherence tomography</i> )
PedsQL™	Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (do inglês <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> )
PLEX	Plasmaferese
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RM	Ressonância Magnética
RTX	Rituximabe
SIADH	Síndrome de liberação inapropriada do hormônio antidiurético
SNC	Sistema Nervoso Central
T1WIGd	Método de aquisição de imagem magnética ponderada em T1 com uso de meio de contraste, gadolínio
T2WI	Método de aquisição de imagem magnética ponderada em T2
TAS	Taxa anualizada de surtos
VDRL	Teste treponêmico

## Lista de Figuras

Figura 1	O médico Eugène Devic e a tese de doutorado do seu aluno Fernand Gault.....	4
Figura 2	A aquaporina 4.....	10
Figura 3	Fluxograma do estudo.....	34
Figura 4	Frequência da positividade de auto-anticorpos inespecíficos no seguimento.....	50
Figura 5	Características dos exames de sorologias no seguimento....	51
Figura 6	Tipos de tratamento de fase aguda estratificados para as principais síndromes clínicas.....	54
Figura 7	Razões para uso de corticoterapia crônica em treze pacientes na última visita.....	56
Figura 8	Evolução dos exames de RM do encéfalo.....	61
Figura 9	Evolução das alterações na RM das órbitas de uma paciente.....	64
Figura 10	Evolução dos exames de RM da coluna de uma paciente....	67
Figura 11	Resultado do questionário semiestruturado.....	69
Figura 12	Pacientes com mudança de pontuação do EDSS durante o acompanhamento longitudinal.....	75
Figura 13	Mudanças na avaliação do LogMAR dos pacientes durante o acompanhamento longitudinal.....	75

## Lista de Quadro

Quadro 1	CrITÉrios diagnÓsticos do Espectro da Neuromielite Óptica segundo o Painel Internacional para o diagnÓstico de Neuromielite Óptica (IPND -2015).....	8
----------	--	---

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Principais estudos em Espectro da Neuromielite Óptica de início pediátrico.....	26
Tabela 2	Características demográficas dos participantes.....	44
Tabela 3	Características clínicas, laboratoriais e do tratamento do primeiro ataque de Neuromielite Óptica.....	46
Tabela 4	Achados dos exames de ressonância magnética realizados no primeiro ataque de Neuromielite Óptica.....	47
Tabela 5	Características dos ataques no seguimento.....	49
Tabela 6	Resultado dos exames de líquido cefalorraquidiano realizados no seguimento.....	49
Tabela 7	Resultados da primeira pesquisa de anti-aquaporina4 de acordo com a metodologia utilizada.....	52
Tabela 8	Comparação do resultado de pesquisa de anti-aquaporina4 com tempo para coleta do exame e uso de imunossupressor.....	52
Tabela 9	Dados do tratamento de fase aguda de 100 ataques avaliados em todo seguimento.....	53
Tabela 10	Medicações prescritas estratificadas por paciente.....	55
Tabela 11	Taxa anualizada de surtos (TAS), efeitos colaterais e causas de descontinuação de tratamento referentes azatioprina, micofenolato mofetila e rituximabe.....	57
Tabela 12	Avaliação longitudinal das imagens de encéfalo, das órbitas e da coluna.....	58
Tabela 13	Achados da avaliação de 77 exames de RM do encéfalo estratificados por exames de fase aguda e fase crônica....	60
Tabela 14	Achados da avaliação de 43 exames de RM das órbitas estratificados por exames de fase aguda e fase crônica....	63
Tabela 15	Achados da avaliação de 51 exames de RM da coluna estratificados por exames de fase aguda e fase crônica.....	66

Tabela 16	Resultados dos escores obtidos pelo questionário PEDSQL™ para pacientes e pais.....	70
Tabela 17	Sequelas clínicas na última avaliação.....	71
Tabela 18	Resultados das escalas de avaliação de sequelas na última avaliação.....	72
Tabela 19	Comparação dos pacientes com Espectro da Neuromielite Óptica anti-aquaporina4 positivo, Esclerose Múltipla e doença associada ao anticorpo anti-MOG.....	77
Tabela 20	Comparação de dados demográficos e clínicos e de desfecho clínico de pacientes com Espectro da neuromielite Óptica com anticorpo anti-aquaporina4 positivo e Esclerose Múltipla com início antes dos 12 anos de vida.....	79
Tabela 21	Comparação de dados de neuroimagem entre pacientes com Espectro da neuromielite Óptica com anticorpo anti-aquaporina4 positivo e Esclerose Múltipla com início antes dos 12 anos de vida.....	80
Tabela 22	Comparação dos pacientes do HCFMUSP e do consórcio europeu.....	82



## Resumo

Paolilo RB. *Espectro da neuromielite óptica associada ao anticorpo anti-aquaporina 4 em pacientes pediátricos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**INTRODUÇÃO:** O Espectro da Neuromielite Óptica (ENMO) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central rara, associada ao anticorpo anti-aquaporina 4 (anti-AQP4). Os critérios diagnósticos do Painel Internacional para o Diagnóstico de Neuromielite Óptica (IPND-2015) baseiam-se nos aspectos clínico-radiológicos e no resultado do anti-AQP4. O ENMO afeta especialmente mulheres jovens de etnia não-branca, porém 5-10% dos casos têm início na infância. Os objetivos desse estudo foram: 1) descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais dos pacientes pediátricos com ENMO de início pediátrico, 2) descrever a evolução longitudinal dos achados de imagem, 3) descrever os aspectos prognósticos e de qualidade de vida, 4) comparar os participantes com pacientes pediátricos com Esclerose Múltipla (EM) e com doença associada ao anti-MOG (glicoproteína mielina-oligodendrócito) - MOGAD, 5) comparar os participantes com pacientes portadores de EM com início < 12 anos, 6) comparar os participantes com uma coorte europeia.

**MÉTODOS:** após avaliação de elegibilidade de 164 pacientes acompanhados no serviço de neuroimunologia, 22 pacientes com diagnóstico de ENMO segundo IPND-2015 com anti-AQP4 positivo pelo método celular e idade de início  $\leq$  18 anos foram incluídos. Foi realizada revisão de prontuários e quatro avaliações clínicas semestrais longitudinais. Na última avaliação foi aplicado um questionário de qualidade de vida. Os participantes foram comparados, de forma retrospectiva, com pacientes com diagnóstico de EM (77) e MOGAD (14) e de ENMO anti-AQP4 positivo do Consórcio Europeu de Doenças inflamatórias (47).

**RESULTADOS:** a maioria dos participantes foi do gênero feminino (86,4%) e de etnia não-branca (81,8%). A média de idade de início foi 10,6 anos. Neurite óptica e mielite foram as síndromes clínicas mais comuns no surto inaugural e no seguimento. Pleocitose nos exames de líquido foi comum (69,2%). Não houve associação entre a positividade do anti-AQP4 com uso de imunossupressor ou com o tempo para coleta do exame. Na avaliação longitudinal dos exames de neuroimagem de 16 pacientes, houve surgimento de lesões encefálicas assintomáticas em 12,5% dos casos e de lesões encefálicas em surto de outra topografia em 31,2% dos casos. Lesões assintomáticas medulares foram encontradas em dois pacientes. A pulsoterapia com metilprednisolona (82,9%) e a plasmaferese (28,4%) foram os tratamentos mais utilizados na fase aguda. Associação terapêutica foi mais comum nos ataques mais graves. Azatioprina foi a medicação crônica mais utilizada como primeira linha e o rituximabe e a

corticoterapia crônica na última avaliação. Os participantes experimentaram uma mediana de 4 ataques em 10 anos de doença. Três pacientes tiveram curso monofásico. Na última avaliação, a mediana da Escala Expandida de Incapacidade (EDSS) foi 3,5 e 68,1% apresentou sequela visual grave, associada à maior número de ataques e maior tempo de doença. Onze pacientes relataram impacto da doença, em especial no estudo/trabalho e associado a dor. Os escores de qualidade de vida foram inferiores ao ponto de corte. Os participantes apresentaram pior EDSS na última avaliação em comparação com os pacientes com EM, MOGAD e da coorte europeia. **CONCLUSÕES:** os participantes apresentaram maior grau de incapacidade quando comparados a outras doenças inflamatórias e a outras coortes pediátricas; a doença resultou em alto impacto na qualidade de vida; lesões assintomáticas encefálicas ocorreram em 1/3 dos exames.

**Descritores:** Aquaporina 4, Esclerose múltipla, Glicoproteína mielina-oligodendrócito, Mielite, Neurite óptica, Neuromielite óptica.

## Abstract

Paolilo RB. *Neuromyelitis optica spectrum disorders associated to anti-aquaporin 4 antibody in pediatric patients* [thesis].. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**INTRODUCTION:** Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare inflammatory disorder of the central nervous system (CNS) associated with the anti-aquaporin 4 (anti-AQP4). The International Panel for NMO Diagnosis (IPND-2015) revised the diagnostic criteria focusing on the clinical and radiologic aspects and anti-AQP4 results. NMOSD mainly affects young women from non-white ethnicities, but 5-10% of all cases start in childhood. The objectives of this study were: 1) to describe demographic, clinical, and laboratory characteristics of pediatric patients with NMOSD, 2) to describe the longitudinal alterations on neuroimaging, 3) to describe prognosis and quality of life, 4) to compare data from participants with pediatric patients with Multiple Sclerosis (MS) and anti-MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein) associated disease (MOGAD), 5) to compare participants with MS patients with disease onset < 12 years, 6) to compare participants with patients from a European cohort. **METHODS:** among 164 patients enrolled in the neuroimmunology clinic, twenty-two patients fulfilled ENMO IPND-2015 criteria with disease onset  $\leq$  18 years and tested positive for anti\_AQP4 through a cell-based assay. Patients were assessed through a medical record review and four clinical visits every six months. They answered a quality of life inventory at the last visit. The participants were retrospectively compared with pediatric patients diagnosed with MS (77), MOGAD (14), and NMOSD anti-AQP4 positive from the European Inflammatory SNC disorders Consortium. **RESULTS:** Most patients were girls (86.4%) and from non-white ethnicity (81.8%). The mean age at onset was 10.6 years. Optic neuritis and myelitis were the most common clinical syndromes at first and further attacks. Pleocytosis was common (69.2%). There was no association between anti-AQP4 positivity and immunosuppressive treatment or interval to perform the exam. Longitudinal evaluation of neuroimaging from 16 patients revealed new asymptomatic brain lesions in 12.5% of cases and new brain lesions concomitant with an attack in other topography in 31.2% of cases. Two patients disclosed asymptomatic spinal cord lesions. The most common treatments at the acute phase were high doses of methylprednisolone (82.9%) and plasmapheresis (28.4%). Association of treatments was more commonly prescribed in patients experiencing severe attacks. Azathioprine was the most common first-line therapy, but rituximab and oral steroids were the most common treatments used at the last visit. Median attacks/patients were four during a 10-year disease duration. Three patients disclosed a monophasic course. Median Expanded

Disability Status Scale (EDSS) at last visit was 3.5. Severe visual disability was found in 68.1% of patients, associated with more attacks and longer disease duration. Eleven patients reported a high impact on quality of life due to pain and difficulties with study/work. Scores from the inventory were below the threshold. The participants disclosed a higher EDSS at the last visit than MS, MOGAD, and European patients. **CONCLUSIONS:** participants disclosed a higher disability compared to other CNS inflammatory disorders and pediatric cohorts; the disease highly impacted the quality of life; asymptomatic brain lesions occurred in a third of the exams.

**Descriptors:** Aquaporin 4, Multiple sclerosis, Myelin-oligodendrocyte glycoprotein, Optic neuritis, Myelitis, Neuromyelitis optica.

## 1 Introdução

A Neuromielite Óptica (NMO) é uma doença inflamatória autoimune desmielinizante do sistema nervoso central (SNC)(Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Descrita por Devic e Gault em 1894, a NMO foi por muitos anos considerada uma variante da Esclerose Múltipla (EM)(Pittock and Lucchinetti 2016). Em 2004, a descoberta do anticorpo anti-aquaporina 4 (anti-AQP4) e a posterior demonstração de patogenicidade modificou o entendimento fisiopatogênico da doença, diferenciando-a definitivamente da Esclerose Múltipla (EM)(Lennon, Wingerchuk et al. 2004). Com a identificação de um maior número de casos anti-AQP4 positivos, também foi possível a expansão do diagnóstico de NMO para formas atípicas e incompletas da doença, firmando o conceito de Espectro da Neuromielite Óptica (ENMO)(Wingerchuk, Lennon et al. 2007). Mais recentemente, foi identificado que parte dos pacientes soronegativos para anti-AQP4 testaram positivos para o anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (anti-MOG). Com isso, em 2015 os critérios diagnósticos da NMO foram revisados, resultando na unificação do termo ENMO para todas as apresentações da doença, estratificado quanto a presença ou ausência do anti-AQP4(Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

O ENMO é uma doença rara. Acomete preferencialmente adultos e pessoas do sexo feminino, com a razão entre os sexos de até 9:1(Weinshenker and Wingerchuk 2017). Aproximadamente 5-10% dos casos de ENMO se inicia abaixo dos 18 anos de vida(Tenembaum, Chitnis et al. 2016). Os pacientes com

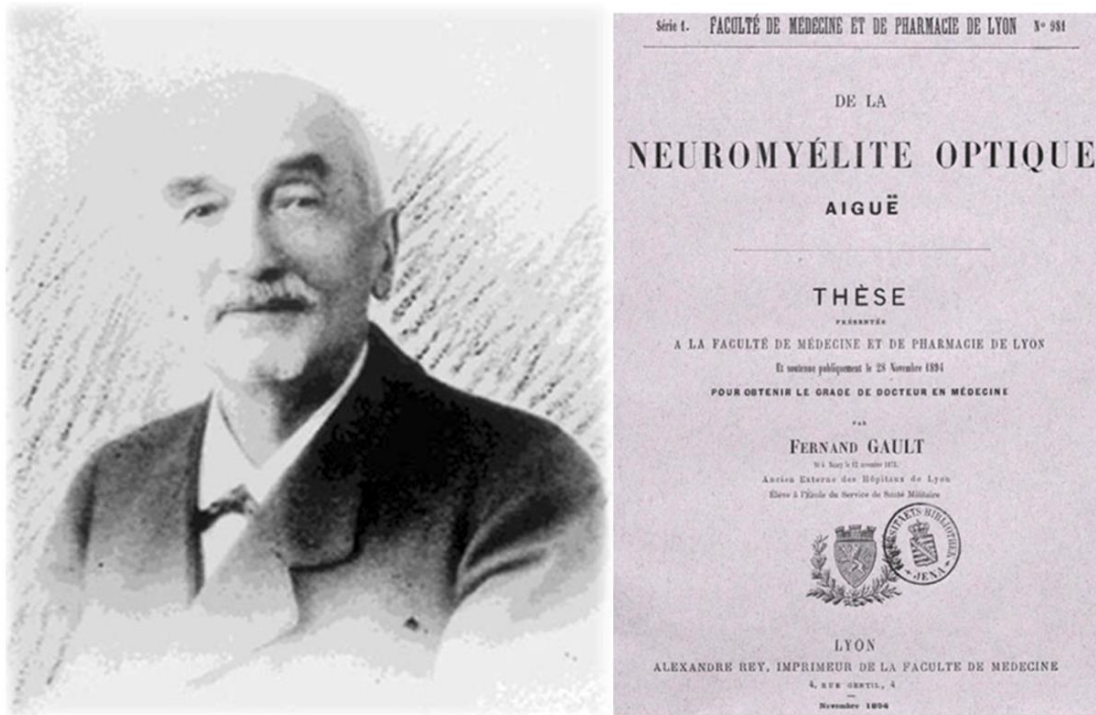
ENMO de início pediátrico têm manifestação similar aos adultos e os novos critérios diagnósticos aplicam-se também a esta faixa etária(Wingerchuk, Banwell et al. 2015, Tenenbaum, Chitnis et al. 2016). Devido a raridade e heterogeneidade dos estudos publicados, dados sobre a ENMO de início na infância e adolescência são escassos, especialmente referentes ao tratamento e ao desfecho clínico(Gombolay and Chitnis 2018, Tenenbaum, Yeh et al. 2020).

O presente estudo tem como objetivo caracterizar o ENMO de início pediátrico em pacientes com anticorpo anti-AQP4 positivo acompanhados em um centro terciário brasileiro através de coleta de dados retrospectivos e acompanhamento prospectivo dos participantes.

## 2 Revisão da Literatura

### 2.1 Aspectos históricos

O termo “neuromielite óptica aguda” foi utilizado pela primeira vez em 1894 pelo médico francês Eugène Devic ao descrever 17 casos de pacientes com neurite óptica (NO) e mielite aguda em uma comunicação no Congresso Francês de Medicina em Lyon. Em novembro do mesmo ano, o seu aluno Fernand Gault publicou sua tese de doutorado, que consistia na descrição clínica e patológica do caso índice reportado por Eugène Devic. O epônimo “Doença de Devic” foi proposto pelo médico Peppo Acchioté em 1907 (Jarius and Wildemann 2013). Apesar do pioneirismo de Devic e Gault com uso do termo neuromielite óptica, relatos de pacientes com neurite óptica e mielite aguda simultâneas já haviam sido publicados previamente na literatura médica. Acredita-se que o primeiro caso reportado seja do médico francês Antoine Portal em 1804 (Jarius and Wildemann 2012) (Figura 1).



**Figura 1 – O médico Eugène Devic e a tese de doutorado do seu aluno Fernand Gault**

Fonte: adaptado de Jarius et al., 2013

Até o meio do século XX, mais de 300 casos de NMO já haviam sido descritos, o que permitiu melhor entendimento da doença e a expansão do conceito de quadro monofásico descrito por Devic (Lana- Peixoto 2008). Dentre os avanços, destaca-se o reconhecimento que a NO poderia ser unilateral ou bilateral e que a NO e mielite não necessitavam ser simultâneas, podendo ocorrer em ataques separados por semanas a anos (Pittock and Lucchinetti 2016). No entanto, os detalhes clínicos e patológicos não foram suficientes para estabelecer um consenso entre os estudiosos na diferenciação entre a NMO e a EM. Na Ásia, o termo “esclerose múltipla óptico-espinhal” foi utilizado por autores japoneses para diferenciar os pacientes com quadro clínico mais grave de NO e



mielite transversa sem o envolvimento cerebral e cerebelar característicos dos pacientes com EM clássica (Lana- Peixoto 2008).

A partir da revisão de casos de 71 pacientes acompanhados na Clínica Mayo nos Estados Unidos, Wingerchuk et al em 1999 descreveu os primeiros critérios diagnósticos para NMO. Os autores observaram que, em comparação com o grupo de pacientes diagnosticados com EM, os pacientes diagnosticados com NMO apresentavam quadro mais grave da doença, pleocitose no líquido > 50 células/mm<sup>3</sup>, ressonância magnética (RM) de crânio inicial normal e lesões medulares extensas excedendo três segmentos vertebrais (Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999).

Em 2004, o mesmo grupo reportou a presença de um anticorpo da classe IgG no soro de pacientes com NMO e Esclerose Múltipla óptico-espinhal asiática. A alta especificidade do anticorpo permitiu a diferenciação definitiva da EM (Lennon, Wingerchuk et al. 2004). No ano seguinte, Lennon et al em 2005 descobriu que o anticorpo se ligava seletivamente no canal de água aquaporina 4, localizado nos pés dos astrócitos na barreira hematoencefálica (Lennon, Kryzer et al. 2005).

A descoberta de um número maior de casos positivos para anti-AQP4 que não se encaixava nos critérios vigentes determinou a necessidade de revisão dos critérios diagnósticos em 2006 (Wingerchuk, Lennon et al. 2006). Devido a especificidade do anticorpo, o conceito de espectro da NMO foi ampliado, incluindo pacientes soropositivos para o anti-AQP4 com manifestações limitadas da doença como ataque único de NO, mielite aguda ou ainda pacientes com doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico (LES). Além disso, a

manifestação da doença em outras áreas do SNC além do nervo óptico e medula, especialmente regiões ricas no antígeno AQP4, como regiões periependimárias (Wingerchuk, Lennon et al. 2007) foram consideradas características do ENMO (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Em paralelo, diversos grupos focaram no estudo do anti-MOG. Contrariando os achados do início da década de 2010, quando o anti-MOG foi descrito em alguns pacientes com EM, a pesquisa do anticorpo com a metodologia celular mais específica e sensível apontou para um grupo de pacientes também diferentes dos pacientes com EM (Rostasy and Reindl 2013, Hacohen, Absoud et al. 2014). De forma relevante, muitos dos pacientes com anti-MOG apresentavam quadro semelhante ao ENMO e anticorpo foi descrito em aproximadamente 30% soronegativos para anti-AQP4 (Sato, Callegaro et al. 2014). A caracterização do anti-MOG como um anticorpo com significado clínico e a ampliação dos fenótipos clínicos da doença associada ao anti-MOG (MOGAD) além do ENMO sofre rápida (Marignier, Hacohen et al. 2021). Atualmente considera-se haver três patologias distintas no grupo das síndromes desmielinizantes adquiridas, com características clínicas, laboratoriais e radiológicas típicas: esclerose múltipla, ENMO associada ao anti-AQP4 e MOGAD (Fadda, Armangue et al. 2021). A descrição dos casos pediátricos permitirá melhor definição dos critérios diagnósticos e tratamento destas patologias na faixa etária pediátrica.

Ainda na década de 2010, foi demonstrado que drogas modificadoras de doença usadas na EM, como betainterferona, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe não foram eficazes na prevenção de ataques e pioraram o quadro

clínico em pacientes com ENMO, devendo ser evitadas. A relevância desta informação determina a necessidade do diagnóstico correto e do tratamento adequado e precoce dos pacientes com ENMO.

Diante das descobertas acima, foi necessário atualizar os critérios diagnósticos da NMO. Em 2015, o Painel Internacional para o diagnóstico de Neuromielite Óptica (*International Panel for NMO Diagnosis - IPND*) publicou os critérios vigentes ainda hoje que permitiram unificar o termo ENMO para todos os casos de NMO, além da Esclerose Múltipla óptico-espinhal asiática e Doença de Devic. Além disso, permitiram estratificar os pacientes a partir da positividade do anticorpo, expandir as possibilidades de manifestações clínicas e radiológicas, permitir o diagnóstico em pacientes com quadro monofásico ou limitado e também em pacientes com anticorpo negativo (Wingerchuk, Banwell et al. 2015) (Quadro 1).

## Quadro 1 - Critérios diagnósticos do Espectro da Neuromielite Óptica segundo o Painel Internacional para o diagnóstico de Neuromielite Óptica (IPND -2015)

<p><b>1) Anti-AQP4 positivo</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pelo menos 1 síndrome clínica</li><li>2. Anti-AQP4 positivo utilizando melhor método disponível</li><li>3. Exclusão de diagnóstico alternativo</li></ol> <p><b>2) Anti-AQP4 negativo/desconhecido</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Duas ou mais síndromes clínicas<ul style="list-style-type: none"><li>- pelo menos 1 deve ser: NO, MTLE ou síndrome da área postrema</li><li>- disseminação no espaço</li><li>- preenche critérios adicionais na RM</li></ul></li><li>2. Anti-AQP4 negativo utilizando melhor método ou exame indisponível</li><li>3. Exclusão de diagnóstico alternativo</li></ol> <p><b>Síndromes clínicas:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Neurite óptica</li><li>2. Mielite aguda</li><li>3. Síndrome da área postrema</li><li>4. Síndrome de tronco encefálico</li><li>5. Narcolepsia sintomática ou síndrome diencefálica aguda com lesões na RM de encéfalo</li><li>6. Síndrome cerebral sintomática com lesões encefálicas típicas</li></ol> <p><b>Critérios adicionais da RM</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Neurite óptica aguda<ul style="list-style-type: none"><li>- RM encéfalo normal ou com lesões inespecíficas</li><li>- NO com hipersinal em T2 ou realce pelo gadolínio em T1 com extensão &gt;1/2 no nervo óptico ou envolvendo quiasma óptico</li></ul></li><li>2. Mielite<ul style="list-style-type: none"><li>- lesão intramedular ou atrofia que se estende por três ou mais segmentos vertebrais contíguos</li></ul></li><li>3. Síndrome da área postrema<ul style="list-style-type: none"><li>- lesões na medula dorsal/área postrema</li></ul></li><li>4. Síndrome de tronco encefálico<ul style="list-style-type: none"><li>- lesões peri-ependimárias em tronco encefálico</li></ul></li></ol>
---

Abreviações: NO: neurite óptica; MTLE: mielite transversa longitudinalmente extensa; RM: ressonância magnética; T2: sequência ponderada em T2; T1 sequência ponderada em T1

Nos últimos três anos, o maior avanço para os pacientes com ENMO consistiu na realização e publicação de resultados positivos de quatro ensaios clínicos avaliando três diferentes drogas para o tratamento do ENMO (Cree, Bennett et al. 2019, Pittock, Berthele et al. 2019, Yamamura, Kleiter et al. 2019, Traboulsee, Greenberg et al. 2020), o que resultou na aprovação dos medicamentos por órgãos regulatórios internacionais e na elaboração de novas propostas terapêuticas (Jarius, Paul et al. 2020).

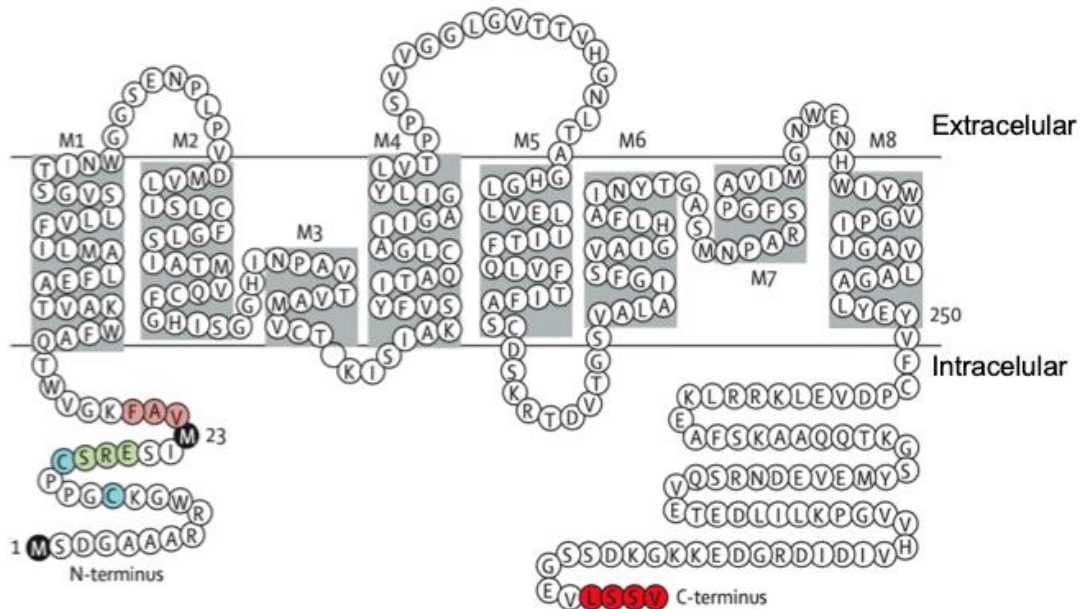
Atualmente, as pesquisas em ENMO focam na tentativa de identificar marcadores de doença para a predição de ataques, prognóstico e melhor escolha terapêutica (Fujihara and Cook 2020).

## 2.2 A aquaporina 4 e a fisiopatologia do ENMO

A aquaporina 4 (Figura 2) é o canal de água mais abundante do SNC (Pittock and Lucchinetti 2016). No SNC, ela é expressa predominantemente nos pés dos astrócitos em regiões de barreira hematoencefálica, facilitando o fluxo de água durante a transmissão sináptica, em injúrias e no processo de migração celular. Apesar da aquaporina 4 ser também expressa em outros órgãos como rins, músculo esquelético e células parietais gástricas, efeitos patológicos do anticorpo nesses órgãos não são tão evidentes, pois possuem mecanismos de proteção celular mais eficazes (p.ex. expressão de CD59 inibindo a formação de complexo de complemento de ataque à membrana) do que as presentes nos astrócitos (Zhang and Verkman 2014, Pittock and Lucchinetti 2016).

Em humanos, há duas isoformas relevantes de aquaporina 4, M1 e M23, que se diferenciam pelo início da tradução a partir da primeira metionina (M1) ou da segunda metionina (M23) na porção N-terminal da aquaporina 4 (Jarius, Paul et al. 2020). Ambas isoformas estão presentes nos pés dos astrócitos e atuam na fisiopatogenia da NMO. Os monômeros M1 e M23 são compostos por oito segmentos helicoidais associados a membrana, com um poro para passagem seletiva de água por gradiente osmótico. A organização dos monômeros em tetrâmetros e, em sequência, em arranjos ortogonais, parece ter papel fundamental na fisiopatogenia da NMO (Furman, Gorelick-Feldman et al. 2003), uma vez que o anticorpo anti-AQP4 liga-se preferencialmente a esta forma com alta agregação observada com a isoforma M23 e sua presença facilita a adesão

do anticorpo e a ativação da cascata do complemento (Papadopoulos and Verkman 2012).



**Figura 2 – A aquaporina 4**

Fonte: adaptado de Papadopoulos et al., 2012

O anti-AQP4 é um anticorpo da subclasse imunoglobulina G1, ativador de complemento. É produzido periféricamente e penetra no SNC através da barreira hematoencefálica, dos capilares dos órgãos circunventriculares, das meninges ou dos vasos sanguíneos parenquimais (Jarius, Paul et al. 2020). A ligação do anticorpo com o domínio extracelular da aquaporina 4 provoca a sua internalização ou reorganização e agregação, deposição de complemento no pé dos astrócitos e infiltrado inflamatório rico em macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos T e B (Papadopoulos and Verkman 2012, Pittock and Lucchinetti 2016, Jarius, Paul et al. 2020). A perda astrocitária é o marco principal para o diagnóstico histológico, evidenciada pela perda da aquaporina 4 e da proteína glial fibrilar ácida (GFAP), marcador astrocitário (Papadopoulos and Verkman

2012). Na dependência da gravidade da lesão e do estágio da doença, pode ser seguido secundariamente pela morte dos oligodendrócitos e neurônios (Jarius, Paul et al. 2020).

A patogenicidade do antiAQP4 na NMO foi revelada em estudos animais e a nível celular. Saandoun et al em 2010 demonstrou a reprodução de lesões de NMO em camundongos após a injeção intratecal de soro de pacientes com NMO contendo anti-AQP4 associado a complemento humano gerando redução da expressão de aquaporina 4, perda astrocitária, depósito de complemento, infiltrado inflamatório, desmielinização e necrose. Os resultados não se reproduziram o experimento utilizando camundongos sem a expressão de aquaporina 4 ou quando o complemento foi associado ao soro de pacientes sem o anti-AQP4 (Saadoun, Waters et al. 2010).

Estudos clínicos também sugeriram a patogenicidade do anti-AQP4 através da demonstração de maior concentração sérica e líquórica do anticorpo durante os ataques em comparação a fase de remissão da doença; maior concentração de fatores do complemento no líquido cefalorraquidiano (LCR) durante os ataques; resposta mais robusta a tratamentos que eliminam as células B e plasmócitos e que reduzem a concentração sérica de anticorpos como o rituximabe (RTX) e a plasmaferese (PLEX); predileção de lesões em áreas ricas na expressão de aquaporina 4 (Wingerchuk, Lennon et al. 2007, Jarius, Paul et al. 2020). Além disso, a presença do anti-AQP4 em pacientes com quadros de NO ou mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) foi considerado um preditor de novos ataques (Weinshenker, Wingerchuk et al. 2006, Waters, Pittock et al. 2014).

### 2.3 Epidemiologia

O ENMO é uma doença rara e sua incidência e prevalência variam de acordo com as populações e regiões geográficas estudadas. As populações não branca e asiática são as mais acometidas e não há influência da latitude na incidência de casos (Weinshenker and Wingerchuk 2017, Mori, Kuwabara et al. 2018).

Em sua revisão sistemática, Papp et al em 2020 demonstrou que a maior incidência e prevalência do ENMO foi na região Afro-caribenha sendo 0,73/100.000 pessoas/ano e 10/100.000 pessoas respectivamente. Em contrapartida, a região da Austrália e Nova Zelândia tiveram menor incidência e prevalência do ENMO, com 0,037/100.000 pessoas/ano e 0,7/100.000 pessoas respectivamente (Papp, Magyari et al. 2021). Poucos estudos epidemiológicos foram realizados exclusivamente em crianças. Nessa população a incidência variou de 0,031-0,06/100.000 crianças/ano e a prevalência de 0,06-0,22/100.000 crianças (Papp, Magyari et al. 2021). Lana-Peixoto et al em 2021 demonstrou a prevalência local de 4,52/100.000 habitantes na cidade brasileira de Belo Horizonte no período de 2000-2019 (Lana-Peixoto, Talim et al. 2021).

Do ponto de vista demográfico, há uma predominância no sexo feminino, com relação entre os sexos variando de 3:1 a 9:1, sendo maior em pacientes soropositivas para o anti-AQP4 e menor em casos soronegativos. Nos pacientes com ENMO positivos para o anti-MOG, a diferença entre os sexos é menor e a relação se aproxima a 1:1 (Hor, Asgari et al. 2020).



A idade média de início da doença associada ao anti-AQP4 é de 40 anos (Hor, Asgari et al. 2020). Há uma tendência a início mais precoce em pacientes de etnia não-branca (Kim, Mealy et al. 2018). Em contrapartida, a positividade do anti-MOG é maior em crianças (Fadda, Armangue et al. 2021, Marignier, Hacohen et al. 2021). Estudos epidemiológicos multinacionais são escassos e a interpretação dos dados deve ser interpretada com cuidado, considerando-se que fatores genéticos e ambientais estão envolvidos.

O principal fator de risco para o diagnóstico de ENMO é o sexo feminino. Resultados incipientes ou inconclusivos foram obtidos de estudos avaliando outros fatores ambientais como o nível sérico de vitamina D, hábitos alimentares e distúrbios do sono (Jarius, Paul et al. 2020, Haji Molla Rabi, Shahmirzaei et al. 2021, Paz, Maciel et al. 2021). Diversas séries e relatos de caso descreveram a associação temporal do ataque inaugural do ENMO com infecções de diferentes agentes infecciosos e, menos comumente, vacinações (Mealy, Cook et al. 2018, Zhong, Zhou et al. 2018). Não há evidência, até o presente momento de associação clara dos ataques do ENMO com infecções específicas.

Estrada et al, em 2018, evidenciou o papel de variantes no complexo de histocompatibilidade para a positividade do anti-AQP4 a partir do sequenciamento completo do genoma de 86 pacientes e SNP array de 129 pacientes com ENMO (Estrada, Whelan et al. 2018). A associação do ENMO com diferentes alelos do sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) foi relatada em diversos estudos, incluindo a população brasileira como o HLA DRB1\*03:01, DRB1\*04:05 e DRB1\*16:02 (Alvarenga, Fernandez et al. 2017, Kay, Scola et al. 2019).

## **2.4 Apresentação clínica, radiológica e laboratorial**

O quadro clínico mais comum do ENMO é a ocorrência de ataques de NO e MT. De forma menos frequente, outras síndromes clínicas podem ocorrer como consequência do acometimento da área postrema (AP), do tronco encefálico (TE), do diencéfalo (DI) e outras regiões cerebrais (Weinshenker and Wingerchuk 2017). Especialmente após o entendimento do papel da aquaporina 4 na fisiopatogenia do ENMO e com a revisão dos critérios diagnósticos em 2015, estas síndromes foram reconhecidas como típicas do ENMO (Wingerchuk, Lennon et al. 2007, Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Para fins de diagnóstico, o quadro clínico característico deve ser acompanhado das alterações radiológicas típicas na RM da região acometida nos casos soronegativos ou de sorologia desconhecida (Kim, Paul et al. 2015, Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Nos pacientes com anti-AQP4 positivo, a NO se caracteriza por uma perda visual grave, de instalação aguda a subaguda, precedida de dor a movimentação ocular, unilateral ou bilateral. Na avaliação clínica é evidente a baixa acuidade visual, muitas vezes com pontuação inferior a 20/200 no teste de Snellen, alteração da visão de cores com dessaturação, escotoma não central, defeito altitudinal (Jarius, Paul et al. 2020). Na RM da encéfalo e órbitas a NO é confirmada através da alteração de sinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR. Na sequência ponderada em T1 pode haver realce pelo gadolínio. As alterações são extensas, acometendo, com frequência, mais da metade do nervo óptico, envolvendo especialmente a porção posterior do nervo óptico e o quiasma óptico (Kim, Paul et al. 2015). Nos pacientes soropositivos para o anti-

MOG, o quadro clínico é semelhante, sendo mais frequente o envolvimento bilateral da porção anterior do nervo óptico e menor do quiasma óptico do que nos pacientes com anti-AQP4. Também é mais comum o envolvimento da porção anterior no nervo óptico (Jarius, Paul et al. 2020).

A alteração medular dos pacientes com ENMO normalmente é extensa, envolvendo mais de três segmentos vertebrais contíguos e acometendo especialmente a região central medular e no nível torácico (Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Clinicamente os pacientes apresentam sintomas sensitivo motores graves, com espasticidade, associado a dor a nível da lesão medular e sintomas esfinterianos, muitas vezes com necessidade de cateterização vesical (Jarius, Paul et al. 2020). A RM de coluna na fase aguda evidencia lesão intramedular com hipersinal em T2 ou realce pelo gadolínio em T1, com extensão maior ou igual a três segmentos contíguos, preferencialmente em região central, normalmente com extensão rostral ao bulbo e edema associado. Na fase crônica, pode ser evidenciada atrofia longitudinalmente extensa, envolvendo três ou mais segmentos contíguos, com ou sem alteração de sinal em T2 (Ciccarelli, Cohen et al. 2019). Os pacientes com anticorpo anti-MOG positivo tem apresentação clínica semelhante, porém com envolvimento caudal mais frequente em comparação com pacientes com anti-AQP4.

A síndrome da AP pode estar presente em até 10-15% dos pacientes soropositivos para anti-AQP4 e se manifesta clinicamente por soluços ou náuseas e vômitos intratáveis sem outra causa identificada. Shosha et al em 2018 demonstrou que o quadro de soluços e vômitos dura uma média de 14 dias e que os pacientes apresentam uma média de cinco vômitos por dia (Shosha,

Dubey et al. 2018). Pode haver perda de peso associada. A RM de encéfalo evidencia lesões na região dorsal do bulbo, especialmente na área postrema, normalmente bilateral, podendo ser pequena e localizada ou contígua com lesão cervical superior (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Além do acometimento da região dorsal do bulbo, o tronco encefálico pode ser acometido no ENMO manifestando-se clinicamente com acometimento de musculatura ocular extrínseca, prurido, perda auditiva, paralisia facial, neuralgia do trigêmeo, ataxia e, raramente, insuficiência respiratória, especialmente quando a lesão é contígua com lesão medular alta (Jarius, Paul et al. 2020). Nesta situação, a RM de encéfalo demonstra, na sequência T2/FLAIR, lesões periependimárias do IV ventrículo no tronco encefálico e cerebelo.

De forma menos frequente, o encéfalo também pode estar envolvido a partir da inflamação da região diencefálica, gerando sintomas como hipersonia, narcolepsia, hipotermia, hipertermia, poiquilotermia, síndrome de liberação inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), anorexia, obesidade, anidrose, rebaixamento do nível de consciência (Iorio and Papi 2021). Os critérios radiológicos de neuroimagem são obtidos com a evidência de lesões envolvendo hipotálamo, tálamo ou superfície periependimária do III ventrículo (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Quadros de acometimento encefálico difuso, hemisférico associado a encefalopatia, crises epiléticas, déficits focais e hidrocefalia são raros em adultos e em pacientes com ENMO associado ao anti-AQP4, sendo mais frequentemente descritos na MOGAD. Nestes casos, a RM de encéfalo evidencia lesões difusas, heterogêneas ou edematosas envolvendo mais da

metade do corpo caloso; lesões envolvendo trato corticoespinhal unilateral ou bilateral, contígua para cápsula interna e pedúnculo cerebral; lesão perpendimária extensa com realce pelo gadolínio (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Para o diagnóstico do ENMO, além das síndromes clínicas típicas associadas as alterações radiológicas, é necessário a exclusão de diagnósticos diferenciais de outras doenças inflamatórias do SNC e de quadros que as mimetizam, como por exemplo doenças do tecido conjuntivo e infecções ativas. Nesta avaliação dos sinais de alerta para o ENMO, a observação do tempo de instalação dos sintomas é fundamental. É rara a instalação aguda inferior a quatro horas, situação mais comumente encontrada em quadros vasculares, assim como a instalação crônica, com os sintomas evoluindo em meses a anos, mais comum em quadros degenerativos (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Os exames de RM do crânio, das órbitas e da coluna têm papel fundamental na avaliação do diagnóstico diferencial do ENMO. Especial atenção foi dada aos achados de neuroimagem que auxiliem no diagnóstico diferencial com a EM. Em comparação com o ENMO, nos exames de pacientes com EM é comum encontrar lesões perpendiculares a superfície dos ventrículos laterais, justacorticais envolvendo as fibras em U ou corticais e, na medula, lesões periféricas e curtas, envolvendo < 3 segmentos vertebrais (Kim, Paul et al. 2015, Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Mais recentemente, a lesão hiperintensa no exame de RM da coluna (*bright spotty lesion* - BSL) foi apontada como característica do ENMO associado ao anti-AQP4 (Salama and Levy 2021).

Além da neuroimagem, a solicitação de exames laboratoriais gerais, sorologias, exame de LCR e a pesquisa de autoanticorpos pode auxiliar no diagnóstico do ENMO. O exame do LCR realizado na fase aguda da doença normalmente demonstra pleocitose leve a moderada, com predomínio de neutrófilos e presença de eosinófilos, além de hiperproteínoorraquia leve a moderada. A pesquisa das bandas oligoclonais (BOC) pode ser positiva em até 25% dos casos, porém sua presença suscita investigação de diagnóstico diferencial, especialmente EM (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

De forma relevante, a coexistência de outras doenças autoimunes é comum no ENMO e sua presença, em pacientes soropositivos para anti-AQP4 reforça o diagnóstico (Wingerchuk, Banwell et al. 2015). As condições mais comuns são o LES, a miastenia gravis e a síndrome de Sjögren. A positividade de autoanticorpos inespecíficos sem a presença de doença reumatológica foi reportada em 38-75% dos pacientes com ENMO, independentemente da existência do anti-AQP4 (Wingerchuk, Lennon et al. 2007). Ainda não está claro se a presença das comorbidades autoimunes tem implicação diagnóstica para os pacientes com ENMO (Shahmohammadi, Doosti et al. 2019).

De acordo com os critérios IPND-2015, o anti-AQP4 deve ser testado no soro de pacientes com apresentação clínica-radiológica do ENMO, em especial pacientes com MTLE, MT recorrente e síndrome da AP (Waters, Pittock et al. 2014, Wingerchuk, Banwell et al. 2015). A pesquisa também é recomendada em pacientes com NO, especialmente nos casos de NO grave, extensa, envolvendo o quiasma óptico e sem critérios radiológicos de EM (Jarius, Paul et al. 2020). Não há evidência científica que suporte a pesquisa rotineira do anticorpo no LCR.

Diante da relevância do anti-AQP4 para o diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes com ENMO, a pesquisa do anticorpo deve ser realizada por método de alta sensibilidade e especificidade (Waters, Pittock et al. 2014). Os primeiros estudos realizaram a pesquisa do anti-AQP4 através da técnica tecidual através de imunofluorescência (IFF) ou do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), demonstrando sensibilidade de aproximadamente 60%. Técnicas baseadas em células (CBA) foram desenvolvidas aumentando a sensibilidade para próximo de 80% e a especificidade para próximo de 100% (Waters, Pittock et al. 2014). A metodologia CBA utiliza a proteína humana como substrato antigênico, nas isoformas M1 ou M23, transfectadas em células vivas em laboratórios de pesquisas de grandes centros ou em células fixadas em kits comerciais. Duas técnicas de leitura são rotineiramente realizadas com especificidades semelhantes, o CBA com leitura microscópica (fluorescência) ou por citometria de fluxo (FACS). Embora diversos estudos tenham mostrado maior sensibilidade da técnica CBA *in-vivo*, seu acesso é limitado a poucos centros (Jarius, Paul et al. 2020). Segundo os critérios IPND-2015, a pesquisa do anti-AQP4 deve ser realizada preferencialmente pelo método CBA e deve ser repetida se negativa em pacientes com alta suspeição clínica (Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Embora a pesquisa do anticorpo seja fundamental para o diagnóstico, não há respaldo para realização do acompanhamento seriado ao longo da doença. Akaishi et al em 2020 demonstrou que os títulos do anti-AQP4 não refletiram a atividade da doença em 45 pacientes com ENMO, corroborando com achados anteriores (Akaishi, Takahashi et al. 2020). Tampouco há indicação de testagem de anticorpos em pacientes sem suspeita clínica da doença para evitar

ocorrência de falsos positivos e diagnósticos errôneos (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

O método CBA também é utilizado na análise do anticorpo anti-MOG. Sua pesquisa é recomendada no soro de pacientes com fenótipo do ENMO soronegativo para anti-AQP4. A positividade de ambos anticorpos (anti-AQP4 e anti-MOG) no mesmo paciente é rara (Marignier, Hacoheh et al. 2021). Outros fenótipos que sugerem a pesquisa do anti-MOG são quadros monofásicos ou recorrentes de NO, MT, síndrome de TE ou quadros encefálicos, especialmente em crianças (Jarius, Paul et al. 2020).

Após a avaliação clínico-radiológica, em posse dos resultados do anticorpo anti-AQP4 e, eventualmente, do anticorpo anti-MOG e afastadas outros diagnósticos diferenciais, o diagnóstico de ENMO pode ser estabelecido conforme explicitado no Quadro 1. Para os pacientes soropositivos para anti-AQP4, o diagnóstico do ENMO é firmado com a ocorrência de uma única síndrome clínica típica. Os pacientes com pesquisa negativa ou desconhecida para o anti-AQP4 necessitam de duas ou mais síndromes clínicas, sendo pelo menos uma delas NO, MT ou síndrome da AP, preenchendo os critérios de neuroimagem (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Cerca de 80-90% dos pacientes com ENMO apresenta quadro recorrente, com ataques recorrendo normalmente em até 3 anos após início dos sintomas (Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Os fatores associados a recorrência da doença e a maior gravidade são: positividade do anticorpo anti-AQP4, etnia negra, idade de início da doença e tempo para início do tratamento inferior a 14 dias (Holroyd, Manzano et al. 2020). O ENMO associado ao anti-AQP4 é



considerada uma doença grave e com potencial risco de seqüela surto-dependente. Em comparação com pacientes diagnosticados com EM e MOGAD, os pacientes com ENMO associado ao anti-AQP4 apresentam ataques mais graves, menor taxa de recuperação dos ataques e maior pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) (Jarius, Paul et al. 2020). Nos últimos anos, alguns estudos focaram na avaliação do impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes revelando baixa qualidade de vida, dor crônica e alto impacto econômico (Holroyd, Manzano et al. 2020).

## **2.5 Considerações sobre o tratamento**

### **2.5.1 Tratamento de fase aguda**

Embora seja consenso entre os especialistas o tratamento precoce e agressivo dos ataques de NMO, poucos estudos avaliaram o tratamento da fase aguda da doença de forma sistemática (Holroyd, Manzano et al. 2020). Historicamente, o tratamento mais utilizado é a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa (MPIV) por 3 a 5 dias consecutivos seguido de corticoterapia oral por um período variável entre 2-6 meses. O escalonamento para terapia de segunda linha, em especial a plasmaferese (PLEX) por 5 a 7 ciclos era reservado para casos de ausência de resposta a terapia MPIV. Recentemente estudos prospectivos e retrospectivos avaliaram o uso precoce de PLEX, em até 5 dias do início dos sintomas, sugerindo melhor desfecho clínico nesta situação. A imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) pode também ser utilizada após a PLEX (Weinshenker and Wingerchuk 2017, Jarius, Paul et al. 2020).

### 2.5.2 Tratamento de fase crônica

Devido ao risco de recorrência e à morbidade ser associada aos ataques da doença, a terapia imunossupressora crônica para evitar novos ataques de doença deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico (Pittock and Lucchinetti 2016). A duração da terapia ainda é alvo de estudos e discussão entre especialistas (Jarius, Paul et al. 2020). Devido o achado de piora no curso da NMO com o uso de drogas modificadoras de EM na década de 2010, medicações como interferon, fingolimode e alentuzumabe não podem ser utilizadas em pacientes com ENMO (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Estudos retrospectivos e prospectivos evidenciaram redução da taxa anualizada de surtos (TAS) com o uso de medicações imunossupressoras orais inespecíficas como a azatioprina (AZA) e o micofenolato de mofetila (MMF) e com medicação intravenosa depletora do linfócito B anti-CD20, o rituximabe (RTX). O RTX foi responsável por maior redução da TAS em comparação ao MMF e AZA (Mealy, Wingerchuk et al. 2014, Damato, Evoli et al. 2016).

Nos últimos anos três novas drogas, com mecanismos de ação mais direcionados a fisiopatogenia do ENMO, foram avaliadas em estudos clínicos randomizados e conseqüentemente aprovadas para o uso em pacientes com ENMO com anti-AQP4 positivo. A primeira medicação aprovada foi o eculizumabe, inibidor do componente do sistema complemento C5. Seu estudo demonstrou uma redução do risco de surto em 94,2% (Pittock, Berthele et al. 2019). O satralizumabe, inibidor da interleucina IL-6, foi avaliada em dois estudos, como monoterapia ou terapia de adição a droga imunossupressora oral

com redução do risco de surto em 55% e 62% respectivamente (Yamamura, Kleiter et al. 2019, Traboulsee, Greenberg et al. 2020). A medicação depletora de linfócito B anti-CD19, o inebilizumabe, demonstrou redução do risco de surto em 73% no seu estudo (Cree, Bennett et al. 2019). Estas medicações são recomendadas como primeira linha no tratamento do ENMO anti-AQP4 positivo nos países onde já foram aprovadas (Jarius, Paul et al. 2020).

Outras medicações menos utilizadas, mas como estudos demonstrando redução da TAS, são o metotrexato (MTX), o tocilizumabe e a prednisona oral de uso crônico.

O tratamento sintomático também foi pouco estudado na população com ENMO. Medicamentos anticonvulsivantes, antidepressivos e analgésicos são comumente utilizados para o tratamento da dor crônica neuropática e espasmos tônicos. Relaxantes musculares são utilizados para o tratamento da espasticidade e anticolinérgicos para o tratamento de bexiga neurogênica (Jarius, Paul et al. 2020, Abboud, Salazar-Camelo et al. 2021).

## **2.6 ENMO de início pediátrico**

Os primeiros relatos de casos de NMO em pacientes abaixo de 18 anos datam de 1927, porém somente no final do século XX séries de casos foram descritas com maior número de pacientes. Possivelmente, assim como nas coortes de adultos, muitos casos foram confundidos com outras doenças desmielinizantes, em especial a EM (Tillema and McKeon 2012).

Na população pediátrica, o grupo de estudos internacional de Esclerose Múltipla pediátrico (IPMSSG) publicou em 2007 e revisou em 2013 os critérios

diagnósticos para doenças desmielinizantes do SNC na faixa etária pediátrica (Krupp, Tardieu et al. 2013). Apesar de considerar a existência de um espectro de apresentação clínica dentro do termo NMO, o IPMSSG baseia-se nos critérios antigos de 2006. Uma revisão mais recente do mesmo grupo atualizou o conceito de ENMO e ampliou o uso dos critérios IPND-2015 para a faixa etária pediátrica (Tenenbaum, Chitnis et al. 2016). Chitnis et al em 2016 mostrou aumento da sensibilidade de diagnóstico com uso dos novos critérios (Chitnis, Ness et al. 2016).

Trabalhos mais recentes comparando a população pediátrica com população adulta demonstram não haver diferenças relevantes na apresentação clínica, laboratorial e radiológica (Gombolay and Chitnis 2018, Tenenbaum, Yeh et al. 2020). No entanto, a publicação dos critérios diagnósticos IPND-2015 aponta para menor especificidade da MTLE em crianças pela possibilidade de encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e EM associada a MTLE nesta população. O grupo também pontua que os pacientes pediátricos podem apresentar mais comumente com síndrome cerebral (Wingerchuk, Banwell et al. 2015).

Apesar do aumento das publicações em ENMO de início pediátrico nos últimos anos, o conhecimento da patologia nesta faixa etária é limitado pela sua baixa incidência e prevalência (Tenenbaum, Yeh et al. 2020). Com isso, os estudos com utilizam diferentes critérios de inclusão, apresentam ampla heterogeneidade nos métodos de pesquisa de anticorpos, são escassos em países de maior prevalência da doença e são retrospectivos em sua maioria (Gombolay and Chitnis 2018).

A Tabela 1 resume os principais estudos de ENMO na população pediátrica envolvendo ao menos 5 pacientes (Banwell, Tenenbaum et al. 2008, Lotze, Northrop et al. 2008, McKeon, Lennon et al. 2008, Collongues, Marignier et al. 2010, Huppke, Blüthner et al. 2010, Peña, Ravelo et al. 2011, Rostasy, Mader et al. 2012, Fragoso, Ferreira et al. 2014, Absoud, Lim et al. 2015, Chitnis, Ness et al. 2016, Lechner, Baumann et al. 2016, Yamaguchi, Torisu et al. 2016, Hacoheh, Mankad et al. 2017, Boesen, Magyari et al. 2018, Fragomeni, Bichuetti et al. 2018, Sepúlveda, Sola-Valls et al. 2018, Baghbanian, Sahraian et al. 2019, Fragoso, Sousa et al. 2019, Zhou, Zhang et al. 2019, Dahan, Brilot et al. 2020, Lechner, Breu et al. 2020, Paolilo, Hacoheh et al. 2020, Camera, Messina et al. 2021).

**Tabela 1 - Principais estudos em Espectro da Neuromielite Óptica de início pediátrico**

Autor, Ano País	Critério	Número pacientes	Idade de início	Sexo F:M	Etnia não-branca	Evolução recorrente	TAS	Anti-AQP4 (Método)	Anti-MOG	Tempo de seguimento (anos)	EDSS última visita
Camera, 2021 Reino Unido	2015	49	12 ±4,1	7:1	61,2%	83,7%	0,31	100% (CBA)	NR	6,6 (0,2-33,4)	NR
Paolilo, 2020 Brasil Europa	2015	67	10,2±3,6 (2-16)	4,1:1	56,7%	86,6%	1,05	100% (CBA)	0/67	4 (2-10)	2,0 (1-3,5)
Lechner, 2020 Alemanha Áustria	2015	24	11 (3-17)	2,7:1	45,8%	NR	NR	67% (CBA)	16,7%	NR	NR
Zhou, 2019 <sup>a</sup> China	2015	33	6,8 (4,2-8,7)	1,5:1	NR	NR	NR	30% (NR)	55%	NR	NR
Dahan, 2019 Austrália	2015	5	12,2 (6-15)	1:1,5	40%	60%	NR	20% (CBA)	40%	3 (±1,6)	1,0 (0-1)
Zhou, 2019 China	2015 2006	31	14 (7-17)	4,2:1	NR	94%	0,73	74,1% (CBA)	9,7%	2 (0,3-14,5)	1,5 (0-7)
Fragoso, 2019 Brasil	2015	27	1-17	3,8:1	48,1%	NR	NR	15/23 (65,2%) (IFI)	0/9	6 (1-34)	3,0 (0-10)
Baghbanian, 2019 Irã	2015	10	13 (8-17)	4:1	NR	100%	NR	7 (CBA)	NR	NR	2,5
Sepulveda, 2018 Espanha	2015	5	-	1,5:1	NR	NR	NR	40% (CBA)	60%	NR	NR
Boesen, 2018 Dinamarca	2015	5	12,2 (2,8-14,8)	1:4	NR	NR	NR	NR	NR	4,6 (0,3-9,4)	NR
Fragomeni, 2018 Brasil	2015 2006	12	14 (5,1-17)	2,6:1	46,50%	NR	1,5 (+/- 1,8)	72,5% (IFI)	NR	6,7	4
Hacohen, 2017 Reino Unido	2015	28	8 (5 -11)	2,5:1	53,50%	100%	NR	28,6% (CBA)	57,7%	4 (3-6,7)	1 (0-2)

*continua*

**Tabela 1 - Principais estudos em Espectro da Neuromielite Óptica de início pediátrico (continuação)**

<b>Autor, Ano País</b>	<b>Critério</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Idade de início</b>	<b>Sexo F:M</b>	<b>Etnia não-branca</b>	<b>Evolução recorrente</b>	<b>TAS</b>	<b>Anti-AQP4 (Método)</b>	<b>Anti-MOG</b>	<b>Tempo de seguimento (anos)</b>	<b>EDSS última visita</b>
<b>Yamaguchi, 2016 Japão</b>	2006	10	9,5 (3 -15)	4:1	100%	90%	0,66	30% NR	NR	6,3	NR
<b>Chitnis, 2016 Estados Unidos</b>	2013 2015	38	10,2 (16m -17)	2,1:1	63,10%	NR	NR	65% NR	NR	2	2,25
<b>Lechner, 2016 Alemanha Áustria</b>	2006	12	NR	NR	NR	NR	NR	25% NR	NR	NR	NR
<b>Absoud, 2015 Reino Unido</b>	2006	20	10,5 (2,9 -16,8)	9:1	NR	90%	NR	60% NR	NR	6,1	NR
<b>Fragoso, 2014 Brasil</b>	2006	29	13 (5 – 17)	2,6:1	58,60%	NR	0,75	78% (IFI)	NR	NR	4,7 (±2,7)
<b>Rostasy, 2012 Europa</b>	2006	8	11 (±6)	6,2:1	NR	87,50%	NR	25% (CBA)	38%	NR	NR
<b>Pena, 2011 Venezuela</b>	2006 2007	6	5 – 13	5:1	100%	100%	0,75	80% NR	NR	NR	NR
<b>Collonges, 2010 França</b>	2006	12	14,5 (4,1 - 17,9)	3:1	33,30%	NR	0,6	66,70% NR	NR	19,3	NR
<b>Huppke, 2010 Alemanha</b>	2006	6	12 (3 – 17)	2:1	33,30%	50%		17% NR	NR	3	NR
<b>Banwell, 2008 Canada Argentina</b>	1999	17	10,4 (4,4 - 15,2)	3,2:1	31%	52,9%	NR	47% NR	NR	1,1 a 4,95	2,5 (0-8)
<b>Lotze, 2008 Estados Unidos</b>	2007	9	14 (1,9 – 16)	9:0	77,7%%	100%	NR	78% NR	NR	4	NR

*continua*

**Tabela 1 - Principais estudos em Espectro da Neuromielite Óptica de início pediátrico (conclusão)**

Autor, Ano País	Critério	Número pacientes	Idade de início	Sexo F:M	Etnia não-branca	Evolução recorrente	TAS	Anti-AQP4 (Método)	Anti-MOG	Tempo de seguimento (anos)	EDSS última visita
McKeon, 2008 Estados Unidos	2006	58	12 (4 – 18)	2,6:1	73%	93%	NR	100% (IFI)	NR	1	4

*final*

<sup>a</sup> apenas *abstract* disponível

Legenda: F: feminino; M: masculino; TAS: taxa anualizada de surtos; anti-AQP4: anticorpo anti-aquaporina 4; anti-MOG: anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade.



## **3 Objetivos**

### **3.1 Objetivo primário**

Descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes pediátricos com ENMO segundo os critérios diagnósticos IPND-2015 com anticorpo anti-AQP4 positivo acompanhados no serviço de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

### **3.2 Objetivos secundários**

1. Descrever a evolução longitudinal dos achados radiológicos de ressonância magnética de encéfalo, coluna e órbitas;
2. Descrever os aspectos prognósticos e de qualidade de vida dos participantes no último seguimento clínico;
3. Comparar as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes com pacientes pediátricos portadores de Esclerose Múltipla (EMP) e da doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD), de qualquer fenótipo, acompanhados no HCFMUSP;
4. Comparar as características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos participantes com pacientes portadores de EMP com início de doença inferior a 12 anos;

5. Comparar as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes com pacientes pediátricos com ENMO com anticorpo anti-AQP4 positivo de sete países europeus.

## 4 Métodos

### 4.1 Sujeitos e desenho do estudo

Trata-se de estudo longitudinal retrospectivo e prospectivo, observacional, não-intervencionista de pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo. Os pacientes foram recrutados nos ambulatórios de Neuroimunologia do Instituto da Criança e Instituto Central do HCFMUSP. A busca ativa por pacientes foi realizada a partir de março de 2017 a março de 2020 após revisão retrospectiva de lista eletrônica de pacientes atendidos nos respectivos ambulatórios por busca de CID-10 (Classificação Internacional de Doenças 10) de Neuromielite óptica (Doença de Devic – G36), neurite óptica (H46), mielite e encefalomielite (G04), outras doenças desmielinizantes (G37). Também foi utilizada lista de resultados de pesquisas de anticorpos realizados em pesquisas anteriores dos ambulatórios.

Os **critérios de inclusão** para a pesquisa foram:

1. Idade  $\leq$  18 anos na primeira manifestação clínica;
2. Preencher critério diagnóstico de Espectro de Neuromielite Óptica IPND-2015;
3. Exame positivo para anti-AQP4 em qualquer método.

Os **critérios de exclusão** foram:

1. Seguimento irregular (tempo entre as consultas superior a 12 meses) no serviço de Neuroimunologia do HCFMUSP;

2. Presença de diagnóstico de outra doença desmielinizante do sistema nervoso central.

Dos 164 pacientes pediátricos com doença desmielinizante do SNC identificados, 24 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dois foram excluídos por seguimento irregular no serviço. Os vinte e dois indivíduos identificados ou seus familiares leram, compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); os pacientes entre 12 e 18 anos leram, compreenderam e assinaram o Termo de Assentimento para participarem do estudo (Anexos A e B). Após concordarem voluntariamente em participar do estudo, os 22 pacientes foram submetidos a avaliação clínica, coleta do exame de anticorpos e realização do exame de imagem, detalhados a seguir.

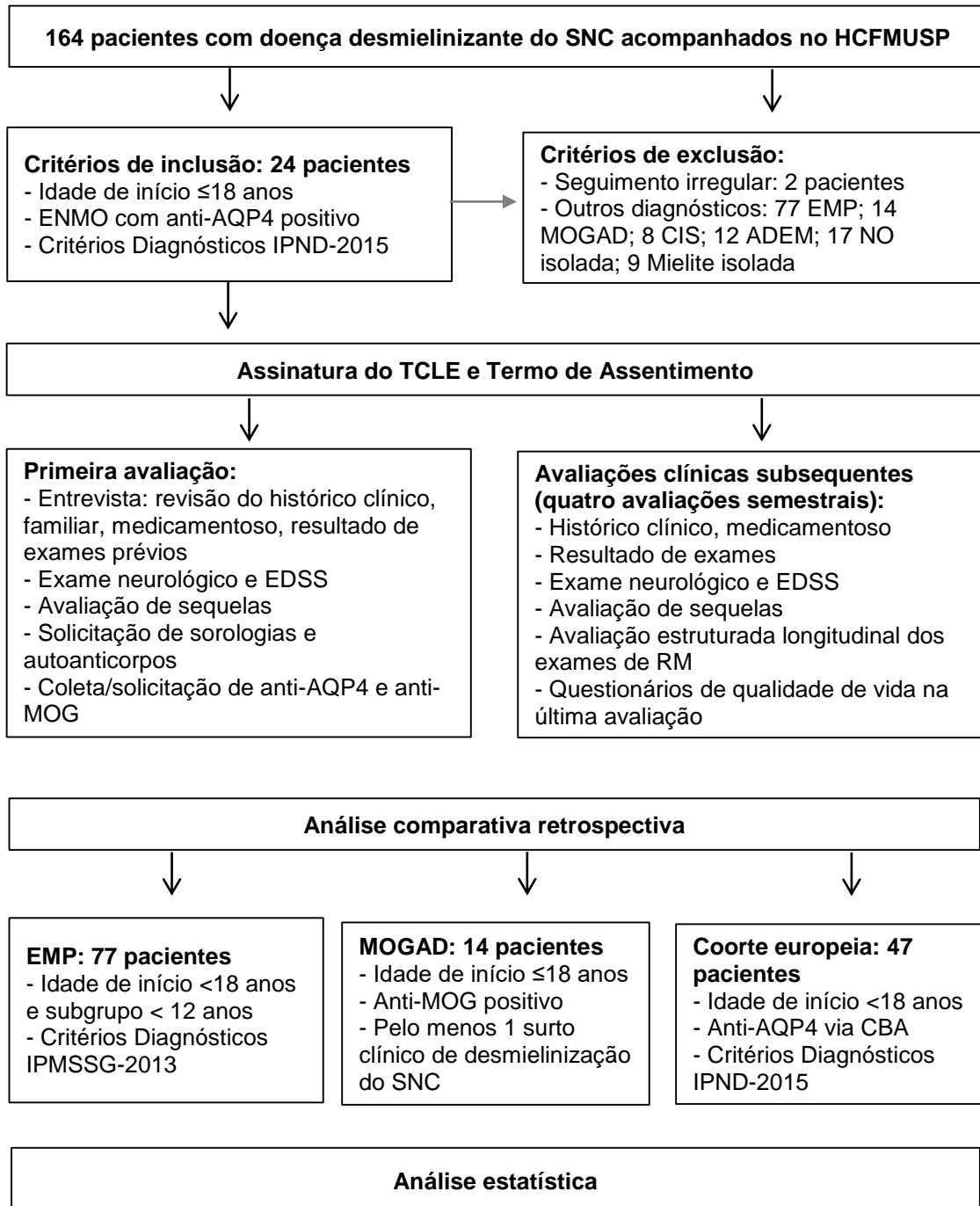
Para comparação dos participantes com portadores de outras doenças desmielinizantes do SNC, foram identificados, de forma retrospectiva, 77 pacientes portadores de EMP e 14 pacientes portadores de MOGAD segundo os seguintes critérios:

1. Diagnóstico de Esclerose Múltipla Pediátrica segundo IPMSSG-2013 (grupo EMP);
2. Exame positivo para anti-MOG associado a pelo menos um evento desmielinizante do SNC (grupo MOGAD), independente do fenótipo clínico;
3. Idade < 18 anos na primeira manifestação clínica;
4. Disponibilidade em sistema eletrônico hospitalar do HCFMUSP de dados demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos.

Para a comparação dos participantes com os pacientes acompanhados no consórcio europeu de doenças inflamatórias do SNC (*European Reference Network for Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Disease*) foram identificados, de forma retrospectiva, 67 pacientes, sendo 20 pacientes brasileiros (participantes da tese) e 47 pacientes de centros europeus, segundo os seguintes critérios:

1. Diagnóstico de ENMO segundo critérios diagnósticos IPND-2015;
2. Positividade para o anticorpo anti-AQP4 pelo método CBA;
3. Idade < 18 anos na primeira manifestação clínica.

A Figura 3 resume o fluxograma do projeto.



**Figura 3 - Fluxograma do estudo**

**Legenda:** ADEM: Encefalomielite Disseminada Aguda; Anti-AQP4: anticorpo contra aquaporina4; Anti-MOG: anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodentrócito; CIS: Síndrome Clínica Isolada; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EMP: Esclerose Múltipla de início pediátrico; ENMO: Espectro da Neuromielite Óptica; IPND: *International Panel for NMO Diagnosis*; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MOGAD: doença associada ao anti-MOG; NO: Neurite Óptica; RM: Ressonância Magnética; TA: Termo de Assentimento; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; SNC: sistema nervoso central

## 4.2 Avaliação clínica dos participantes

Os dados dos participantes foram coletados através de instrumento de pesquisa elaborado na Plataforma RedCap (Harris, Taylor et al. 2009, Harris, Taylor et al. 2019) (Anexo C).

Na primeira avaliação todos participantes e/ou seus familiares foram submetidos a entrevista com revisão de histórico clínico, histórico familiar, uso de medicações, resultado de relatórios e exames prévios. Em seguida, foram submetidos a primeira avaliação clínica com realização de exame neurológico e aplicação da escala EDSS (Anexo D) pelo pesquisador responsável.

Visitas semestrais por pelo menos 2 anos foram programadas para revisão do histórico clínico e medicamentoso, realização do exame neurológico e EDSS. Visitas extras foram realizadas em casos de ataques da doença em até 30 dias do ataque com revisão do histórico clínico, tratamento do ataque e de exames realizados, além da realização do exame neurológico e EDSS na fase aguda.

Durante a avaliação clínica, as seguintes variáveis foram analisadas:

- aspectos demográficos: gênero, idade, etnia (autodeclarada e categorizada em caucasiana, asiática, negra, indígena e parda), anos de escolaridade, ocupação;
- histórico clínico e familiar: diagnóstico de outras doenças autoimunes no paciente ou em familiar de primeiro grau;
- histórico dos ataques: idade de início dos primeiros sintomas; sintomas no primeiro ataque e nos ataques subsequentes; número

de ataques; intervalo entre ataques; cálculo da taxa anualizada de surtos (TAS). Os sintomas clínicos foram categorizados em: neurite óptica, mielite aguda, síndrome da área postrema, síndrome de tronco encefálico, síndrome diencefálica e síndrome cerebral;

- histórico de tratamento: tratamento na fase aguda e imunossupressão com cálculo da TAS para as drogas imunossupressoras mais utilizadas;
- exame neurológico e EDSS: exame neurológico completo, escala EDSS; acuidade visual conforme classificação de Wingerchuk (Anexo E) e transformada na avaliação logarítmica logMAR (Anexo F) (Salles 2019);
- avaliação de sequelas na última avaliação: sequela visual do pior olho (categorizada em acuidade visual  $\geq 20/200$  ou  $< 20/200$ ); sequela motora (categorizada em necessidade do uso de dispositivo para locomover-se ou não); sequela esfinteriana vesical (categorizada em necessidade de cateterização vesical ou não); dificuldade escolar (categorizada abandono a escola e/ou repetência e/ou necessidade de apoio especial ou não); sintomas psiquiátricos após diagnóstico (categorizada em necessidade de medicação psiquiátrica ou não); sintomas algícos (necessidade de medicação para dor crônica e/ou espasmos tônicos ou não);
- avaliação da qualidade de vida na última avaliação: questionário semi-estruturado (Anexo G); questionário PedsQL™ 4.0 Generic



Core Scales preenchido pelos pacientes com idade  $\leq 25$  anos na última avaliação e seus respectivos pais (Anexo H).

A TAS foi calculada através da divisão do número de ataques pelo tempo de doença em anos. O cálculo da TAS para as três drogas imunossupressoras mais utilizadas foi realizado através da divisão do número de ataques durante o uso da medicação pelo tempo de uso da droga em anos se  $> 6$  meses.

### **4.3 Questionários utilizados**

A Escala expandida do estado de Incapacidade da Esclerose Múltipla (EDSS) (Kurtzke 1983) consiste na avaliação neurológica clínica através de 8 sistemas funcionais (visual, tronco encefálico, piramidal, sensitivo, cerebelar, esfinteriano, cerebral e ambulação) com posterior pontuação de 0-10 conforme o grau de incapacidade.

O questionário semiestruturado, elaborado pela pesquisadora responsável e pelo Dr José Albino da Paz e baseado em estudo de qualidade de vida em pacientes adultos com ENMO (Beekman, Keisler et al. 2019), foi composto de 17 questões divididas em três temas: conhecimento sobre a doença, experiência no serviço de saúde e percepção de impacto na qualidade de vida. As questões subjetivas foram categorizadas em correta (se ao menos uma resposta correta foi dada) ou incorreta. As questões sobre percepção de qualidade de vida foram posteriormente categorizadas em presença de impacto (se o participante referiu muito ou algum impacto) ou ausência de impacto (se o participante referiu nenhum impacto).

A escala PedsQL™ foi aplicada em 13 pacientes e oito pais (7 mães e 1 pai). A escala é validada para a população pediátrica (Varni, Seid et al. 2001) e população brasileira (Klatchoian, Len et al. 2008) e a sua aplicação autorizada pela empresa distribuidora *Mapi Research Trust* (Anexo I). As escalas são adaptadas para as diferentes faixas etárias: criança (8-12 anos), adolescentes (13-18 anos) e adultos jovens (19-25 anos). Consiste em A. Cada item consiste em respostas de 5 pontos transformadas numa escala de 0-100. Os escores são calculados através da divisão da soma das respostas pela soma das questões respondidas (se  $\geq 50\%$  das questões de cada item foram respondidos). Escores mais altos correspondem a maior qualidade de vida. O ponto de corte de 75 foi criado para os escores, indicando menor qualidade de vida se abaixo deste corte.

#### **4.4 Avaliação laboratorial e dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG**

Na primeira avaliação, a exceção dos pacientes que já possuíam resultados de exames prévios disponíveis no sistema solicitados ao longo da sua assistência clínica, foi solicitada a realização de exames laboratoriais para avaliação de sorologias e positividade de anticorpos inespecíficos e a coleta do LCR com pesquisa de BOC. Os exames, incluindo o LCR, foram realizados na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP conforme carta de anuência (Anexo J).

Todos os participantes foram submetidos a coleta de sangue para análise de anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG. O sangue foi centrifugado e armazenado a temperatura  $-80^{\circ}\text{C}$ , posteriormente transportado ao Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) para análise de

técnica celular já descrita (Sato, Callegaro et al. 2014) conforme carta de anuência do centro coparticipante (Anexo K). Pacientes identificados que já possuíam o resultado do exame por protocolo de pesquisa prévio do HCFMUSP, analisado pelo mesmo pesquisador (Dr Douglas Kazutoshi Sato), não foram submetidos a nova coleta. Para a detecção do anti-AQP4 foi utilizada a metodologia celular CBA, através da transfecção com a isoforma M23 da AQP4 em células vivas HEK-293 (células 293 de rim embrionárias humanas). Após diluição, o soro dos pacientes foi incubado e a cultura de células foram incubadas, passando por lavagens e, por fim, submetidas a leitura. A titulação dos exames positivos foi realizada de forma semi-quantitativa por fluorescência após duas diluições.

As seguintes variáveis foram analisadas:

- resultados de sorologias para: vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus T-linfotrópico humano (HTLV), teste treponêmico (VDRL), vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, citomegalovírus, Epstein-Bar vírus, Herpes vírus 1 e 2, toxoplasmose, vírus da rubéola, vírus da varicela, vírus do sarampo;
- resultados de auto-anticorpos sistêmicos inespecíficos: fator anti-nuclear (FAN), fator reumatoide, anti-nucleossomo (anti-DNA), anti-Smith(anti-SM), anti-antígeno Ro (anti-Ro), anti-antígeno La (anti-LA), anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-tireoglobulina, anti-peroxidase (anti-TPO);
- resultado do LCR: celularidade, perfil celular, proteinorraquia, presença de bandas oligoclonais;

- resultado dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG: metodologia, positividade e titulação quando relatado.

#### **4.5 Avaliação dos exames de Ressonância Magnética**

Para os pacientes participantes que não possuíam resultado de exames de RM disponíveis no sistema de atendimento eletrônico do HCFMUSP foram solicitados, na primeira avaliação, os exames de RM de órbitas, encéfalo, coluna cervical, torácica e lombossacra com injeção de contraste endovenoso paramagnético (gadolínio). Para os pacientes acompanhados no Instituto da Criança, foram realizados exames anuais, independente de surto clínico. Os exames de imagem foram realizados no Instituto da Criança ou no Instituto de Radiologia do HCFMUSP com aparelhos de 1,5 ou 3 Tesla.

Todos os exames foram analisados pela mesma neurorradiologista cega a dados clínicos dos participantes (Dra Carolina de Medeiros Rimkus) com avaliação sequencial e longitudinal dos exames. Foram avaliadas as sequências ponderadas em T1, T2, FLAIR e T1 pós-gadolínio nos cortes axial, sagital, coronal do encéfalo; axial e coronal das órbitas e sagital e axial da coluna.

As variáveis de neuroimagem analisadas foram:

- RM de encéfalo: presença de lesão e caracterização quanto a localização, tipo, bordas da lesão, presença e tipo de realce pelo contraste;

- RM das Órbitas: presença de lesão e caracterização das lesões em cada olho quanto a localização, número de segmentos, tipo de lesão, presença e tipo de realce pelo contraste;
- RM de coluna total: presença de lesão medular e caracterização das lesões quanto à localização, extensão, presença de atrofia, quantidade de segmentos afetados, presença de BSL; presença e tipo de realce pelo contraste;
- Comportamento da lesão: crescimento, redução, desaparecimento ou surgimento de novas lesões.

Para as características das lesões, foi definida como lesão cavitada aquela que segue o sinal do líquido em todas as sequências, inclusive no FLAIR; lesão com hipossinal em T1 foi definida como aquela com hipossinal em relação ao córtex cerebral em T1 (*spin echo*); lesão infiltrativa como aquela > 2cm em seu maior diâmetro nas sequências T2 e FLAIR com limites imprecisos; lesão inespecífica como aquela < 3 mm na sequência FLAIR; lesão subependimária focal se < 2cm e extensa se  $\geq$  2cm.

A descrição do comportamento da lesão foi realizada para os exames com avaliação longitudinal, quando mais de um exame do mesmo seguimento estava disponível, com data superior a 30 dias entre os exames. Os exames foram categorizados como exames de fase aguda, se realizados em até 30 dias de um surto clínico, ou exames de fase crônica, se realizados em período maior que 30 dias do último surto.

#### 4.6 Análise estatística

Os resultados da análise descritiva foram apresentados como frequências absoluta e relativa para variáveis categóricas. Para variáveis contínuas paramétricas e não-paramétricas foram utilizados respectivamente médias ( $\pm$  desvio padrão) e medianas (intervalo interquartil ou variação).

Para comparação entre grupos (métodos de anticorpos; achados de imagem agudos e crônicos; escala de qualidade de vida de pacientes e de pais; características dos grupos ENMO, EMP e MOGAD) foram utilizados os testes qui-quadrado, teste exato de Fisher ou teste de Wilcoxon para variáveis categóricas e teste *t-student*, U de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Na avaliação das sequelas presentes na última avaliação (EDSS, sequela visual, sequela motora, presença de sintomas de ansiedade/depressão, percepção de impacto, escore total de qualidade de vida) foi avaliada sua frequência e associação com as seguintes variáveis: idade de início, gênero, etnia (branca versus não-branca), síndrome clínica no primeiro ataque, tratamento no primeiro ataque (tratamento no HCFMUSP, associação terapêutica, medicação utilizada na fase aguda), EDSS na fase aguda, número de ataques, TAS, tempo para o diagnóstico, tempo para início do imunossupressor crônico, duração da doença. Para esta avaliação foram realizados o teste exato de Fisher ou U de Mann-Whitney.

Foi considerado estatisticamente significativo o valor de *p* bicaudal  $<0.05$ . A análise estatística foi realizada no software SPSS versão 22.

#### **4.7 Aspectos éticos**

Todos participantes foram estudados segundo os preceitos da declaração de Helsinque, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96). O estudo foi aprovado pelos Departamentos de Neurologia e Pediatria da Faculdade de Medicina e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP sob o número CAAE 64539717.5.0000.0068 (Anexo L e M).

A participação voluntária ocorreu mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente e/ou responsável legal e do Termo de Assentimento quando indicado.

As publicações dos resultados obtidos a partir deste projeto foram divulgadas sob forma de comunicação científica, sem identificação dos indivíduos participantes.

## 5 Resultados

### 5.1 Características demográficas dos participantes

As características demográficas dos participantes estão resumidas na Tabela 2. Dos 22 pacientes incluídos, a maioria foi do gênero feminino (86,4%) e de etnia parda (77,3%). A média de idade de início foi 10,6 anos, variando de 4-18 anos. As doenças autoimunes diagnosticadas em quatro pacientes foram: doença celíaca, tireoidite de Hashimoto, vitiligo e lúpus eritematoso sistêmico associado a síndrome de Sjogren. Seis pacientes eram portadores de outras patologias crônicas: anemia falciforme, epilepsia, surdez de causa não neurológica, trombose venosa cerebral, síndrome de Noonan associado a malformação de Chiari tipo 1, infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

**Tabela 2 - Características demográficas dos participantes**

	<b>N=22</b>
<b>Idade de início, anos, media (± DP)</b>	10,6 (3,9)
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	19 (86,4)
<b>Etnia, n (%)</b>	
Parda	17 (77,3)
Branca	4 (18,2)
Negra	1 (4,5)
<b>Nível de escolaridade inadequado para idade, n (%)</b>	3 (13,6)
<b>Classificação nutricional, n (%)</b>	
Sobrepeso	3/20 (15)
Obesidade	6/20 (30)
<b>Comorbidade, n (%)</b>	
Autoimune	4 (18,2)
Outras	6 (27,3)
<b>História familiar de autoimunidade, n (%)</b>	3 (13,6)



## 5.2 Características clínicas, laboratoriais e radiológicas do primeiro ataque

A NO foi a síndrome clínica mais comum no primeiro ataque (15 pacientes), seguida da mielite (8 pacientes). Nove pacientes apresentaram associação de mais de uma síndrome: dois pacientes com neurite óptica e mielite, um paciente com neurite óptica, mielite e síndrome da área postrema, um paciente com neurite óptica, mielite, síndromes da área postrema e de tronco encefálico, dois pacientes com síndromes de área postrema e tronco encefálico, um paciente com neurite óptica e síndrome da área postrema, um paciente com mielite e síndrome da área postrema, um paciente com neurite óptica, síndrome de tronco encefálico e síndrome diencefálica. Dos pacientes com síndrome isolada, nove apresentaram neurite óptica, três apresentaram mielite e um apresentou síndrome da área postrema.

Dezoito pacientes receberam tratamento na fase aguda com uma mediana de 21 dias (variação de 7-60 dias) para o início do tratamento. Pulsoterapia com MPIV foi o tratamento mais comum, utilizado em 77,8% dos casos tratados. Foram resgatados resultados dos exames de LCR e de RM realizados na fase aguda do primeiro ataque de dez pacientes. As informações estão compiladas nas Tabelas 3 e 4.

**Tabela 3 - Características clínicas, laboratoriais e do tratamento do primeiro ataque de Neuromielite Óptica**

	<b>N=22</b>
Síndrome clínica	
Neurite Óptica, n (%)	
<b>Unilateral</b>	5 (22,7)
<b>Bilateral</b>	10 (45,5)
Mielite, n (%)	
<b>MTLE</b>	5 (22,7)
<b>Não especificada</b>	3 (13,6)
Área postrema, n (%)	6 (27,3)
Tronco encefálico, n (%)	6 (27,3)
Diencefalo, n (%)	1 (4,5)
Cerebral, n (%)	1 (4,5)
Resultado Líquido cefalorraquidiano	
Pleocitose, n (%)	7/10 (70)
<b>Número de células, mediana (IIQ)</b>	21 (7,5-32,5)
<b>Neutrófilos, mediana (IIQ)</b>	2,0 (0-2)
<b>Eosinófilos, mediana (IIQ)</b>	0 (0-0)
<b>Plasmócitos, mediana (IIQ)</b>	0,5 (0-1,75)
Hiperproteinorraquia, n (%)	4/10 (40)
<b>Número de proteínas, mediana (IIQ)</b>	31 (21-70,5)
Bandas Oligoclonais, n (%)	0/2
Tratamento fase aguda, n (%)	18 (81,8)
Tempo para início do tratamento, dias, mediana (IQ)	21 (11-57,5)
Associação de tratamentos, n (%)	6/18 (33,3)
Tratamento no HC, n (%)	7 (38,9)
Metilprednisolona endovenosa, n (%)	14/18 (77,8)
<b>Duração metilprednisolona, dias, mediana (IIQ)</b>	5 (3-5)
Imunoglobulina humana, n (%)	4/18 (22,2)
<b>Duração imunoglobulina, dias, mediana (IIQ)</b>	5 (3-5)
Plasmaferese, n (%)	4/18 (22,2)
<b>Sessões de plasmaferese, mediana (IIQ)</b>	6 (3,75-6)
Ciclofosfamida, n (%)	2/18 (11,1)
Corticoterapia oral isolada, n (%)	3/18 (16,7)
<b>Duração de corticoterapia oral isolada, dias, mediana (IIQ)</b>	14 (7-14)
Permanência de corticoterapia oral após tratamento, n (%)	9/18 (50)
<b>Duração de corticoterapia oral, meses, mediana (IIQ)</b>	1 (1-21)
EDSS na fase aguda, mediana (IIQ)	4,0 (3,5-7,0)
Recuperação da fase aguda, n (%)	
<b>Parcial</b>	12/20 (60)
<b>Completa</b>	6/20 (30)
<b>Sem recuperação</b>	2/20 (10)

Abreviações: MTLE: mielite longitudinalmente extensa; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Tabela 4 - Achados dos exames de ressonância magnética realizados no primeiro ataque de Neuromielite Óptica**

<b>Alterações na RM de encéfalo, n (%)</b>	<b>N=10 5 (50)</b>
Localização da lesão, n (%)	
3VT	1 (10)
4VT	1 (10)
Periventricular lateral	2 (20)
Subcortical	3 (30)
Corpo caloso	2 (20)
Tronco encefálico	3 (30)
Periaquedutal	1 (10)
Pedúnculo cerebelar	1 (10)
Cerebelo	1 (10)
Substância branca profunda	1 (10)
Tálamo	2 (20)
Cápsula interma	1 (10)
Área postrema	3 (30)
Tipo de lesão, n (%)	
Subependimária extensa	2 (20)
Subependimária focal	1 (10)
Corpo caloso	
Tumefativo	1 (10)
Focal	1 (10)
Substância branca ≥ 2cm	3 (30)
Trato corticoespinal extenso	1 (10)
Inespecíficas	2 (20)
Infiltrativas	6 (60)
Hipossinal em T1, n (%)	3 (30)
Bordas das lesões, n (%)	
Bem definidas	1 (10)
Mal-definidas	6 (60)
Realce pelo contraste, n (%)	1 (10)
<b>Alteração na RM das órbitas, n (%)</b>	<b>4/10 (40)</b>
Bilateral, n (%)	3/4 (75)
Segmentos afetados	
Número de segmentos afetados, mediana (IIQ), variação	5 (2,5-6,5), 1-8
Intraorbital anterior, n (%)	4/4 (100)
Intraorbital posterior, n (%)	4/4 (100)
Canalicular e cisternal, n (%)	4/4 (100)
Quiasma, n (%)	3/4 (75)
Pós-quiasmático, n (%)	2/4 (50)
Tipo de lesão em T2, n (%)	
Tumefativa	2/4 (50)
Alteração de sinal não-tumefativa	2/4 (50)
Realce pelo contraste, n (%)	
Lesão tumefativa com realce pelo contraste	2/4 (50)
Lesão atrófica com realce pelo contraste	0/4

*continua*

**Tabela 4 - Achados dos exames de ressonância magnética realizados no primeiro ataque de Neuromielite Óptica (conclusão)**

Alterações na RM de encéfalo, n (%)		N=10 5 (50)
Número de lesões medulares, n (%)		
Uma lesão		3/5 (60)
Três lesões		2/5 (40)
Presença de atrofia, n (%)		
Extensão da lesão, n		1/5 (20)
Longitudinalmente extensa		3/5 (60)
Focal		2/5 (40)
Longitudinalmente extensa descontínua		2/5 (40)
Predomínio da lesão, n (%)		
Central		4/5 (80)
Anterior simétrico		1/5 (20)
Segmentos afetados, n (%)		
Transição bulbomedular		2/5 (40)
Cervical		3/5 (60)
Torácica		5/5 (100)
Cone medular		1/5 (20)
Realce pelo contraste anelar incompleto, n (%)		1/5 (20)
Quantidade de segmentos afetados na maior lesão, mediana (IIQ), variação		7 (2-7,5), 2-13
Presença de bright spotty lesion, n (%)		3/5 (60)

### 5.3 Características do seguimento clínico dos participantes

#### 5.3.1 Aspectos clínicos

A mediana de tempo de doença dos pacientes foi de 10 anos variando de 1 a 34 anos. O tempo máximo para diagnóstico foi de 330 meses e o mínimo de 1 mês. Três pacientes apresentaram doença monofásica. Um total de 183 ataques foram computados com uma mediana de 4 ataques por paciente, variando de 1 a 40 ataques. Conforme observado na Tabela 5, a NO e as mielites permaneceram as síndromes clínicas mais comuns no seguimento.

**Tabela 5 - Características dos ataques no seguimento**

	<b>N=22</b>
Frequência de síndromes, n(%)	N=136
Neurite óptica (todas)	56 (41,1)
Mielite (todas)	53 (38,9)
Síndrome da área postrema	10 (7,3)
Síndrome de tronco encefálico	13 (9,5)
Síndrome diencefálica	2 (1,5)
Síndrome cerebral	2 (1,5)
Número de ataques nos dois primeiros anos, mediana (variação)	1 (0-10)
Tempo para segundo ataque, meses, mediana (variação)	6 (1-96)
Tempo para terceiro ataque, meses, mediana (variação)	4.5 (1-216)
Número de ataques, mediana (IIQ)	4 (2-8)
TAS, mediana (IIQ)	0,60 (0,29-0,97)
Tempo para diagnóstico, meses, mediana (IIQ)	6,0 (1-29)
Duração da doença, anos, mediana (IIQ)	10,0 (5,75-17,75)
Tempo de seguimento no HCFMUSP, anos, mediana (IIQ)	8,0 (5-14,25)

Abreviações: TAS: taxa anualizada de surtos; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

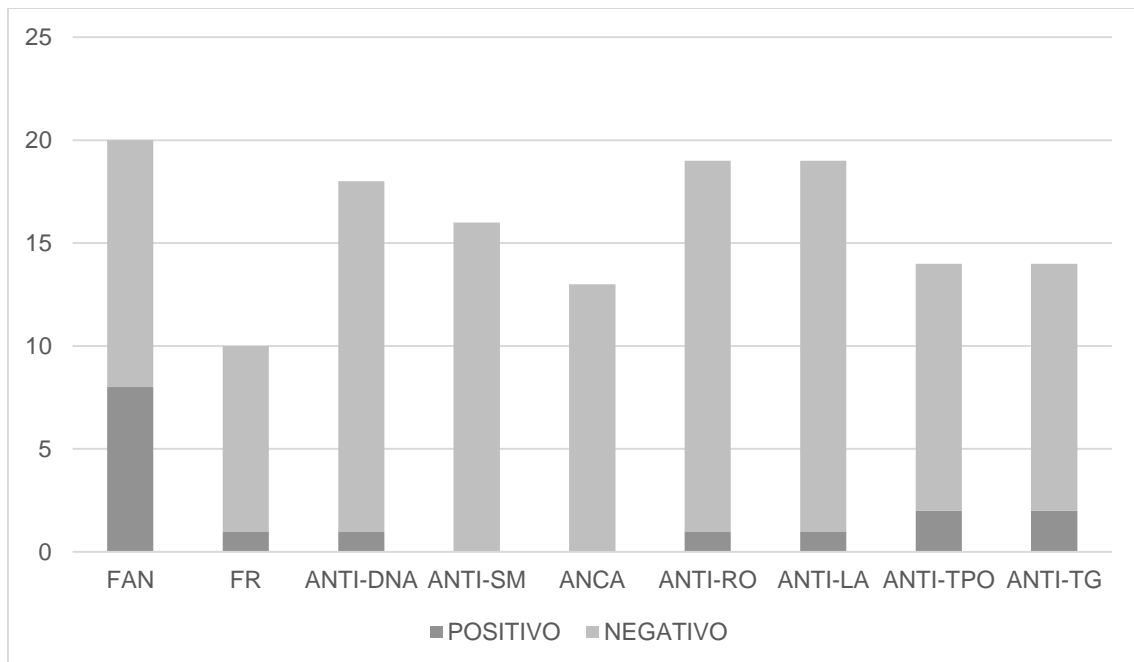
### 5.3.2 Aspectos laboratoriais

Durante todo o seguimento clínico, 39 exames de LCR foram realizados e os resultados estão demonstrados na Tabela 6. O valor máximo de celularidade no LCR foi de 160 células e de proteínas foi 118 mg/dl.

**Tabela 6 - Resultado dos exames de líquido cefalorraquidiano realizados no seguimento**

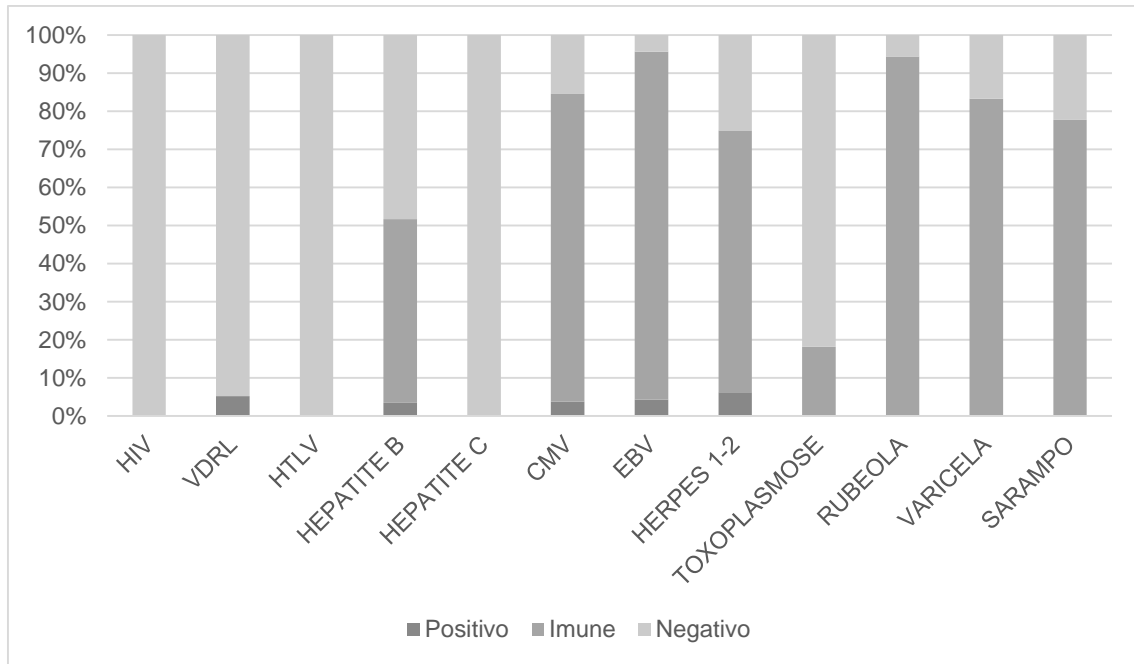
	<b>N=39</b>
Pleocitose, n (%)	27/39 (69,2)
Número de células, mediana (IIQ)	10,0 (3-25)
Neutrófilos, mediana (IIQ)	1 (0-0)
Eosinófilos, mediana (IIQ)	0 (0-0)
Plasmócitos, mediana (IIQ)	0 (0-1)
Hiperproteinorraquia, n (%)	11/37 (29,7)
Valor da proteinorraquia, mg/dl, mediana (IIQ)	30 (26-43)
Bandas Oligoclonais, n (%)	0/7

As Figuras 4 e 5 demonstram, respectivamente, os resultados dos anticorpos inespecíficos e sorologias dos pacientes ao longo de todo o seguimento. Uma paciente apresentou sorologia IgM positiva para CMV, EBV e Herpes 1 na fase aguda do último ataque da doença, permanecendo com sorologia positiva para CMV posteriormente. Uma paciente apresentou doença ativa pelo vírus da hepatite B. A paciente portadora de Lupus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren apresentou autoanticorpos positivos (FAN, anti-DNA, anti-Ro, anti-La) e teste treponêmico positivo, considerado falso-positivo. Os exames anti-TPO e anti-TG foram positivos em duas pacientes, uma delas portadora de tireoidite de Hashimoto. O fator anti-nuclear foi positivo em 7 pacientes sem associação com outras doenças autoimunes.



**Figura 4 - Frequência da positividade de auto-anticorpos inespecíficos no seguimento**

Legenda: FAN: fator anti-nuclear, FR: fator reumatoide, anti-DNA: anti-nucleossomo, anti-SM: anti-Smith, anti-Ro: anti-antígeno Ro, anti-La: anti-antígeno La, ANCA: anti-citoplasma de neutrófilos, anti-TG: anti-tireoglobulina, anti-TPO: anti-peroxidase



**Figura 5 - Características dos exames de sorologias no seguimento**

Abreviações: HIV: vírus da imunodeficiência humana, HTLV: vírus T-linfotrófico humano, VDRL: teste treponêmico, CMV: citomegalovírus, EBV: Epstein-Bar vírus

### 5.3.3 Características dos resultados do anticorpo anti-AQP4

A mediana de tempo para coleta do primeiro exame anti-AQP4 foi de 16,5 (IIQ 2,75-158,25) meses, tempo máximo de 324 meses. A Tabela 7 apresenta os resultados da primeira pesquisa de anti-AQP4 estratificado por método realizado.

**Tabela 7 - Resultados da primeira pesquisa de anti-aquaporina 4 de acordo com a metodologia utilizada**

	<b>Método CBA N=17</b>	<b>Outro método N=5</b>	<b>p</b>
<b>Exame positivo, n (%)</b>	17 (100)	4 (80)	0,227
<b>Título do Anticorpo, mediana (variação)</b>	8192 (640-31112)	-	-
<b>Tempo para coleta do anticorpo, meses, mediana (IIQ; variação)</b>	42 (3,75-168,25; 0-324)	8,0 (1-23; 0-34)	0,105
<b>Uso de imunossupressor, n (%)</b>	9 (52,9)	1 (25)	0,586

Abreviação: CBA: *cell-based assay*.

Tempo para coleta do primeiro anticorpo (todos os métodos): 16,5 (2,75-158,25) range 0-324.

O método de imunofluorescência indireta (IFF) foi utilizado em cinco exames iniciais (quatro positivos) e 1 subsequente (positivo) e o método celular foi realizado em 17 exames iniciais (todos positivos) e 6 subsequentes (três positivos). Não houve diferença na positividade do exame de acordo com o tempo para coleta e com uso de imunossupressor no momento da coleta. Estes resultados estão apresentados na Tabela 8.

Nenhum paciente testou positivo para anti-MOG.

**Tabela 8 - Comparação do resultado de pesquisa de anti-aquaporina4 com tempo para coleta do exame e uso de imunossupressor**

	<b>AQP4 positivo N=26</b>	<b>AQP4 negativo N=4</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tempo para coleta do anticorpo, meses, mediana (IIQ, variação)</b>	1,0 (1-1; 0-324)	0 (0-0; 7-16)	0,662
<b>Uso de imunossupressor, n (%)</b>	14 (53,8)	3 (75)	0,613

#### 5.3.4 Características do tratamento na fase aguda

Foram resgatadas informações sobre o tratamento na fase aguda de 100/183 (56,4%) dos ataques computados. A maioria dos ataques foi tratado na



fase aguda com um tempo máxima de 60 dias para iniciar o tratamento. Os dados dos ataques e tratamentos estão detalhados na Tabela 9.

**Tabela 9 - Dados do tratamento de fase aguda de 100 ataques avaliados em todo seguimento**

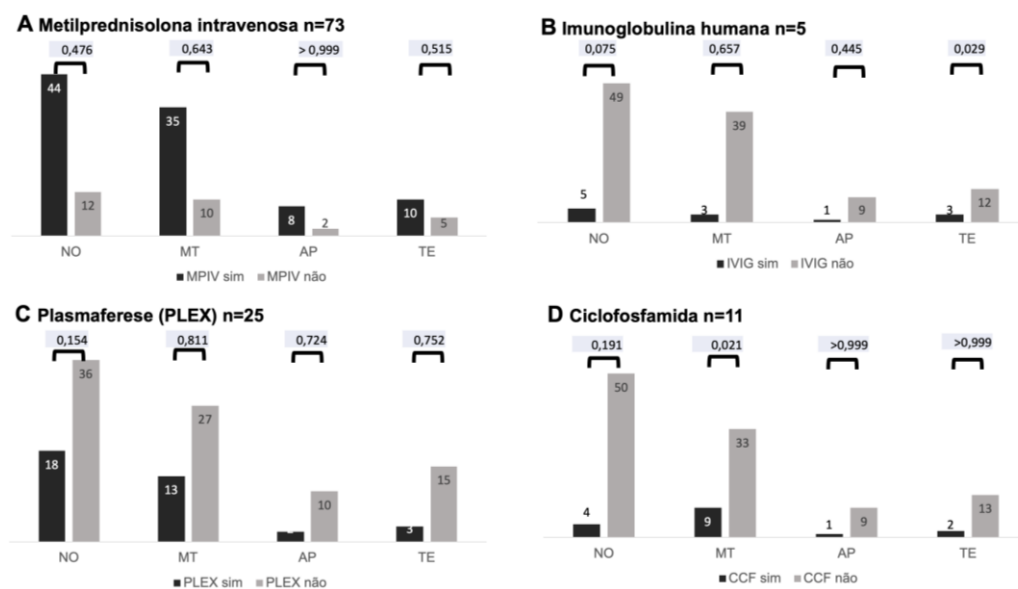
	<b>N=100</b>
Frequência de síndromes, n (%)	
Neurite óptica (todas)	56 (56)
Mielite (todas)	48 (48)
Síndrome da área postrema	10 (10)
Síndrome de tronco encefálico	15 (15)
Síndrome diencefálica	2 (2)
Síndrome cerebral	2 (2)
Número de ataques tratados na fase aguda, n (%) (N=98)	88/98 (89,8)
Tempo para iniciar tratamento, dias, mediana (IIQ). (N=18)	6,5 (3-16,5)
Associação de tratamentos, n (%) (N=97)	32 (33)
Tratamento realizado no HCFMUSP, n (%) (N=100)	55 (55)
Uso de corticoide, n (%) (N=84)	18 (21,4)
Uso de droga imunossupressora, n (%) (N=44)	
Azatioprina	28 (63,6)
Micofenolato Mofetila	7 (15,9)
Rituximabe	7 (15,9)
Mitoxantrone	1 (22,7)
Metotrexato	1 (22,7)
Tipo de tratamento	
Pulsoterapia com metilprednisolona <sup>a</sup> , n (%) (N=97)	73 (75,3)
Duração pulsoterapia com metilprednisolona, dias, mediana (IIQ) (N=43)	5 (5-5)
Imunoglobulina humana <sup>a</sup> , n (%) (N=92)	5 (5,4)
Plasmaferese, n (%) (N=93)	25 (26,9)
Número de sessões de plasmaferese, mediana (IIQ) (N=16)	6 (5-6)
Ciclofosfamida <sup>a</sup> , n (%) (N=92)	11 (12)
Corticoterapia oral <sup>a</sup> apenas, n (%) (N=96)	13 (13,5)
Duração de corticoterapia oral apenas, dias, mediana (IIQ). (N=3)	2 (2-2)
Prescrição de corticoterapia oral <sup>a</sup> após surto, n (%) (N=71)	57 (80,3)
Duração corticoterapia oral, meses, mediana (variação) N=40	10 (1,5-22)
EDSS na fase aguda, mediana (IIQ) (N=52)	4.0 (4-6)
Recuperação do surto, n (%) (N=89)	
Sem recuperação	9 (10,1)
Parcial	47 (52,8)
Completa	33 (37,1)

<sup>a</sup> Posologia não disponível

Abreviações: HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; EDSS: Escala Expandida de Incapacidade da Esclerose Múltipla

Ao avaliar o tipo de tratamento para cada síndrome clínica (Figura 6) observou-se que a imunoglobulina humana endovenosa foi menos utilizada nos

ataques com envolvimento de tronco encefálico. Nos tratamentos realizados no HCFMUSP, a associação de terapias foi mais frequente (24/32 *versus* 29/65;  $p=0,005$ ). A associação terapêutica também foi mais comum em pacientes com maior EDSS na fase aguda (mediana 6.0 *versus* 4.0,  $p=0,012$ ). Pacientes com maior EDSS na fase aguda fizeram uso mais frequente de imunoglobulina humana (mediana 8.0 *versus* 4.0,  $p=0,015$ ) e ciclofosfamida (mediana 6.0 *versus* 4.0,  $p=0,030$ ). Não houve diferença para demais tratamentos. Não foi encontrada associação da recuperação dos ataques com o tipo ou local de tratamento.



**Figura 6 – Tipos de tratamento de fase aguda estratificados para as principais síndromes clínicas**

Abreviações: NO: neurite óptica; MT: mielite aguda; AP: área postrema; TE: tronco encefálico; PLEX: plasmaferese

### 5.3.5 Características do tratamento imunossupressor

Um total de 51 tratamentos crônicos foram prescritos com a mediana de 4 (variação 1 a 4) por paciente. Seis pacientes nunca trocaram de terapia. A azatioprina (AZA) foi a medicação mais prescrita como primeira droga imunossupressora (18) seguido de metotrexato (MTX) (2) e micofenolato de mofetila (MMF) (1). Dois pacientes receberam droga modificadora de doença para esclerose múltipla no seguimento. As informações sobre os tratamentos estratificado por pacientes está representado na Tabela 10.

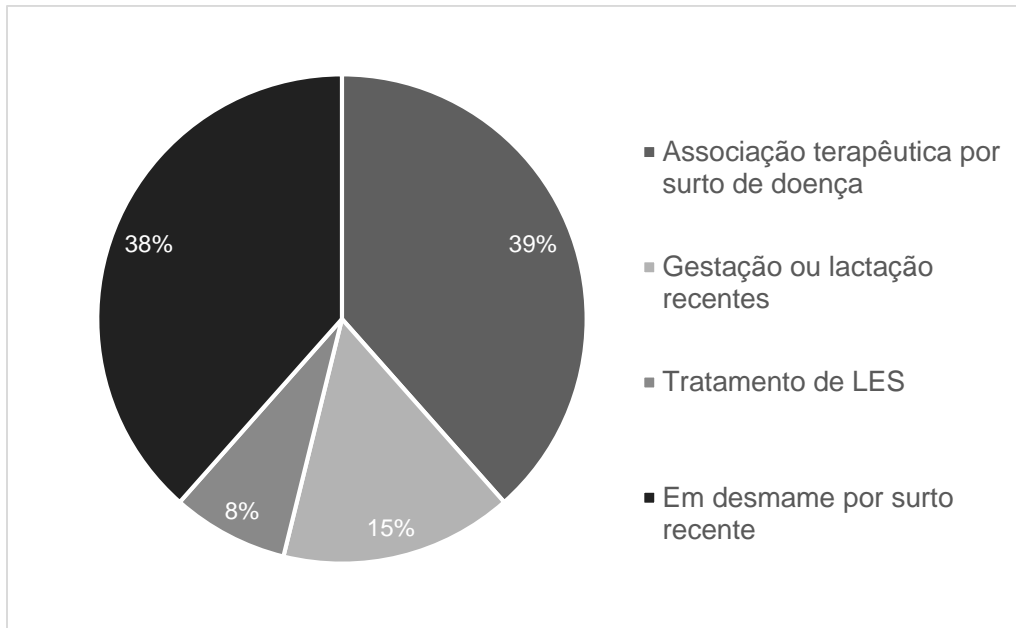
**Tabela 10 – Medicamentos prescritos estratificados por paciente**

Paciente (número RedCap)	Droga 1	Droga 2	Droga 3	Droga 4
1	AZA			
3	AZA			
4	AZA	RTX		
5	AZA	MMF		
7	MTX	Ciclosporina	AZA	MMF
8	AZA	MMF	RTX	
9	AZA			
10	AZA	MTX	AZA	RTX
11	AZA	RTX		
12	AZA	MMF		
14	AZA	MMF	RTX	
16	AZA			
17	AZA	MMF	RTX	
18	AZA	RTX		
19	AZA			
20	MMF			
22	MTX	AZA	MMF	RTX
23	AZA			
24	Interferon	AZA		
25	AZA	RTX		
26	AZA			
30	AZA	Copaxone	AZA	RTX

Abreviações: AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato mofetila; RTX: rituximabe.

A mediana de tempo para iniciar a terapia crônica foi de 9,5 (IIQ 1,75-33,5) meses, sendo o tempo máximo de 324 meses. A mediana de duração de cada tratamento foi de 3 (IIQ 1-7) anos.

Foi observada uma mudança no padrão das drogas imunossupressoras utilizadas ao longo da evolução. Na última avaliação, rituximabe (RTX) era a medicação mais utilizada (10), seguida de AZA (8) e MMF (4). A maioria dos pacientes estava em uso de corticoterapia contínua por período superior a 6 meses (13 pacientes). O motivo do uso de corticoterapia crônica está demonstrado na Figura 7.



**Figura 7 – Razões para uso de corticoterapia crônica em treze pacientes na última visita**

Abreviações: LES: lúpus eritematoso sistêmico

A Tabela 11 resume a TAS, efeitos colaterais e causas de descontinuação das principais drogas utilizadas no seguimento clínico.

**Tabela 11 - Taxa anualizada de surtos (TAS), efeitos colaterais e causas de descontinuação de tratamento referentes azatioprina, micofenolato mofetila e rituximabe**

<b>Número total de tratamentos</b>	<b>N=44</b>
<b>Azatioprina (N=26)</b>	
Duração do tratamento, anos, mediana (IIQ)	5 (1,5-8)
Número de ataques durante uso, mediana (IIQ)	1 (0-3,5)
TAS, mediana (IIQ)	0,11 (0,00-0,70)
Efeitos colaterais, n (%)	9 (34,6)
Infecção grave	2 (7,7)
Alteração de enzimas hepáticas	1 (3,8)
Linfopenia	1 (3,8)
Sintomas gastrointestinais	5 (19,2)
Motivos de descontinuação do tratamento, n (%) (N=18)	
Troca de medicação por ataques da doença	10 (55,5)
Efeitos colaterais	3 (16,7)
Gestação	2 (11,1)
Indicação do tratamento de Lúpus eritematoso sistêmico	1 (5,6)
Interrupção de distribuição da medicação	2 (11,1)
<b>Micofenolato Mofetila (N=8)</b>	
Duração do tratamento, anos, mediana (IIQ)	2 (1-5)
Número de ataques durante uso, mediana (IIQ)	1 (0-1)
TAS, mediana (IIQ)	0,06 (0,00-1,00)
Efeitos colaterais, n (%)	0/8
Motivos de descontinuação do tratamento, n (%) (N=3)	
Troca de medicação por ataques da doença	3/3 (100)
<b>Rituximabe (N=10)</b>	
Duração do tratamento, anos, mediana (IIQ)	3,5 (1,37-6,5)
Número de ataques durante uso, mediana (IIQ)	1 (0-1,25)
TAS, mediana (IIQ)	0,18 (0,00-0,35)
Efeitos colaterais, n (%)	5 (50)
Reação infusional	1 (10)
Infecção grave	3 (30)
Hipogamaglobulinemia	2 (20)
Motivos de descontinuação do tratamento, n (%) (N= 2)	
Efeitos colaterais	1 (50)
Desconhecida	1 (50)

#### 5.4 Características de neuroimagem

Um total de 77 exames de neuroimagem foram analisados, destes 35 (45,4%) foram realizados na fase aguda de doença (período de 30 dias de proximidade com surto de doença). Foi possível realizar a avaliação longitudinal

dos exames de ressonância de 16 pacientes, totalizando 56 exames longitudinais: 48 exames de RM do encéfalo, 32 exames de RM das órbitas, 38 exames de RM da coluna total. A Tabela 12 resume a avaliação do comportamento das lesões em cada um destes seguimentos.

**Tabela 12 - Avaliação longitudinal das imagens de encéfalo, das órbitas e da coluna**

	Aguda	Crônica	p
<b>Encéfalo (N=48)</b>			
Surgimento de nova lesão T2, n (%)	5/21 (23,8)	2/27 (7,4)	0,215
Crescimento de lesão T2, n (%)	3/21 (14,3)	2/27 (7,4)	0,641
Redução de lesão, n (%)	1/21 (4,8)	7/27 (25,9)	0,064
Novo realce Gadolínio, n (%) (N=47)	1/21 (4,8)	0/26	0,447
<b>Órbitas (N=32)</b>			
Surgimento de nova lesão T2, n (%)	5/14 (35,7)	1/18 (16,7)	0,064
Crescimento de lesão T2, n (%)	1/14 (7,1)	0/18	0,437
Redução de lesão, n (%)	0/14	0/18	-
Novo realce Gadolínio, n (%)	5/12 (41,7)	1/16 (6,3)	0,057
<b>Coluna (N=38)</b>			
Surgimento de nova lesão T2, n (%)	8/17 (47,1)	4/21 (19)	0,087
Crescimento de lesão T2, n (%)	5/17 (29,4)	0/21	<b>0,012</b>
Redução de lesão, n (%)	1/17 (5,9)	2/21 (9,5)	>0,999
Novo realce Gadolínio, n (%)	10/13 (76,9)	2/19 (10,5)	<b>&lt;0,001</b>

#### 5.4.1 Achados dos exames de RM do encéfalo

Na avaliação dos exames de RM do encéfalo, os locais mais comuns de lesões foram IV ventrículo, periventricular lateral, subcortical, bulbo, ponte e área postrema, não havendo diferença nos locais acometidos nos exames de fase aguda ou crônica. As lesões de fase aguda e crônica tinham característica infiltrativa na maioria dos casos e o hipossinal na sequência T1 foi comum. O realce pelo contraste foi raro, presente em dois exames de fase aguda. Em todos os casos de lesões de fase aguda sintomático houve correspondência da imagem com a síndrome clínica apresentada pelo paciente. Estes achados estão resumidos na Tabela 13. Na avaliação longitudinal foi observado que lesões

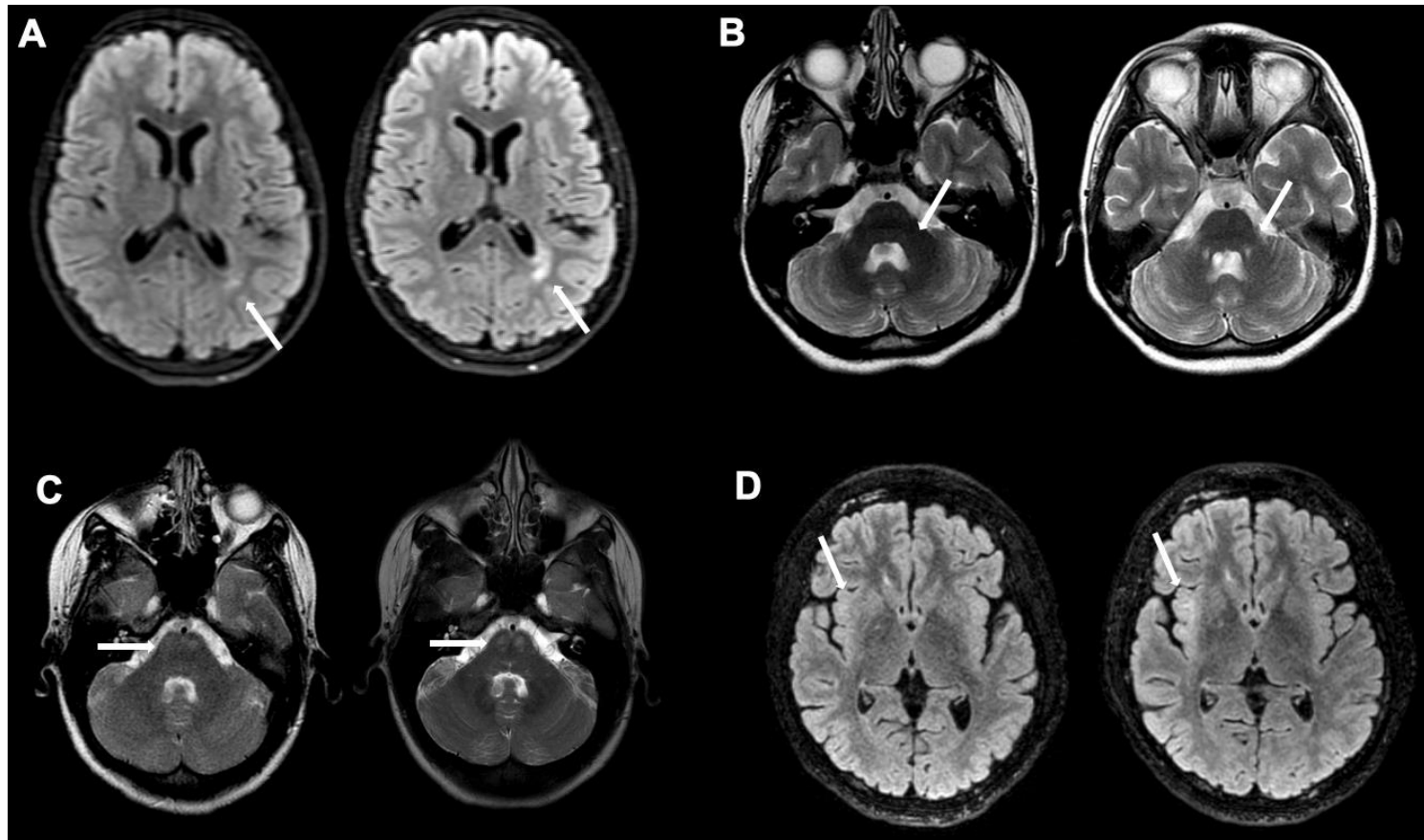
---

cavidades surgiram no seguimento dos exames de três pacientes. Em duas pacientes houve surgimento de novas lesões e crescimento de lesões antigas em exame de fase crônica, sem síndrome clínica associada. Em cinco pacientes houve surgimento de novas lesões ou crescimento de lesões antigas de forma assintomática, em exame de fase aguda realizado por surto de doença em outra topografia. A Figura 8 exemplifica os achados acima.

**Tabela 13 - Achados da avaliação de 77 exames de RM do encéfalo estratificados por exames de fase aguda e fase crônica**

	<b>Aguda (N=35)</b>	<b>Crônica (N=42)</b>
<b>Localização lesão</b>		
3VT	3 (8,6)	7 (16,7)
4VT	3 (45,5)	5 (11,9)
Diencefalo	2 (5,7)	7 (16,7)
Periventricular lateral	13 (37,1)	14 (33,3)
Subcortical	17 (48,6)	18 (42,9)
Justacortical/cortical	7 (20)	3 (7,1)
Corpo caloso	10 (28,6)	7 (16,7)
Bulbo	14 (40)	11 (26,2)
Ponte	15 (42,9)	9 (21,4)
Mesencefalo	12 (34,3)	12 (28,6)
Periaquedutal	3 (8,6)	5 (11,9)
Pedúnculo cerebellar	7 (20)	4 (9,5)
Cerebelo	3 (8,6)	4 (9,5)
Substância branca profunda	5 (14,3)	13 (31)
Talamo	5 (14,3)	4 (9,5)
Hipotálamo	2 (5,7)	7 (16,7)
Núcleos da base	0	1 (2,4)
Cápsula interma	6 (17,1)	13 (31)
<b>Area postrema</b>	<b>24 (72,7)</b>	<b>26 (70,3)</b>
<b>Tipo de lesão</b>		
Subependimária extensa	10 (28,6)	9 (21,4)
Subependimária focal	6 (17,1)	5 (11,9)
Corpo caloso		
Extenso	3 (8,6)	0
Tumefativo	1 (2,9)	0
Focal	6 (17,1)	6 (14,3)
Substância branca $\geq$ 2cm	7 (20)	9 (21,4)
Trato corticoespinal extenso	8 (22,9)	15 (35,7)
Inespecíficas	7 (20)	3 (7,1)
Infiltrativas	17 (48,6)	26 (61,9)
Cavitadas	3 (8,6)	4 (9,5)
<b>Hipossinal em T1</b>	<b>19 (59,4)</b>	<b>16 (43,2)</b>
<b>Bordas das lesões</b>		
Bem definidas	8 (22,9)	3 (7,1)
Mal-definidas	22 (62,9)	28 (66,7)
<b>Realce pelo contraste</b>	<b>2 (5,7)</b>	<b>0</b>





**Figura 8 – Evolução dos exames de RM do encéfalo**

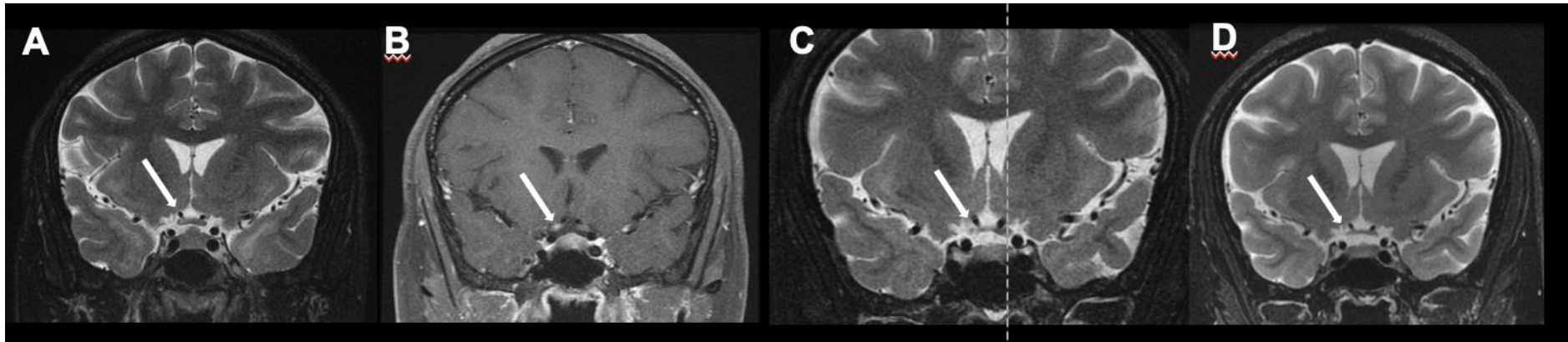
Legenda: A. Crescimento de lesão periventricular lateral esquerda assintomática. B Crescimento de lesão em pedúnculo cerebelar em vigência de ataque medular. C Crescimento de lesão em ponte em vigência de ataque medular. D Nova lesão em ínsula direita em vigência de ataque de neurite óptica.

#### **5.4.2 Achados dos exames de RM das órbitas**

Os achados dos exames de RM das órbitas foram semelhantes quando realizados nas fases aguda e crônica (Tabela 14). Em cinco exames de fase crônica foram evidenciados o realce pelo contraste. Em 29 (67,4%) dos exames ambos os nervos ópticos estavam acometidos. O segmento intraorbital anterior foi o menos acometido. A Figura 9 resume os achados mais comuns neste exame.

**Tabela 14 - Achados da avaliação de 43 exames de RM das órbitas estratificados por exames de fase aguda e fase crônica**

	<b>Aguda (N=20)</b>	<b>Crônica (N=23)</b>
<b>Número de segmentos afetados</b>	8 (4-10) range 1-10	6 (4-8) range 1-10
<b>Segmentos afetados</b>		
Intraorbital anterior	8 (40)	6 (26,1)
Intraorbital posterior	14 (70)	17 (73,9)
Canalicular e cisternal	15 (75)	14 (60,9)
Quiasma	13 (65)	13 (56,5)
Pós-quiasmático	12 (60)	10 (43,5)
<b>Tipo de lesão em T2</b>		
Tumefativa	3 (15)	0
Alteração de sinal não-tumefativa	6 (30)	9 (39,1)
Atrofia	10 (50)	13 (56,5)
<b>Realce pelo contraste</b>		
Lesão tumefativa com realce pelo contraste	6 (30)	2 (8,7)
Lesão atrófica com realce pelo contraste	1 (5)	3 (13)



**Figura 9 – Evolução das alterações na RM das órbitas de uma paciente**

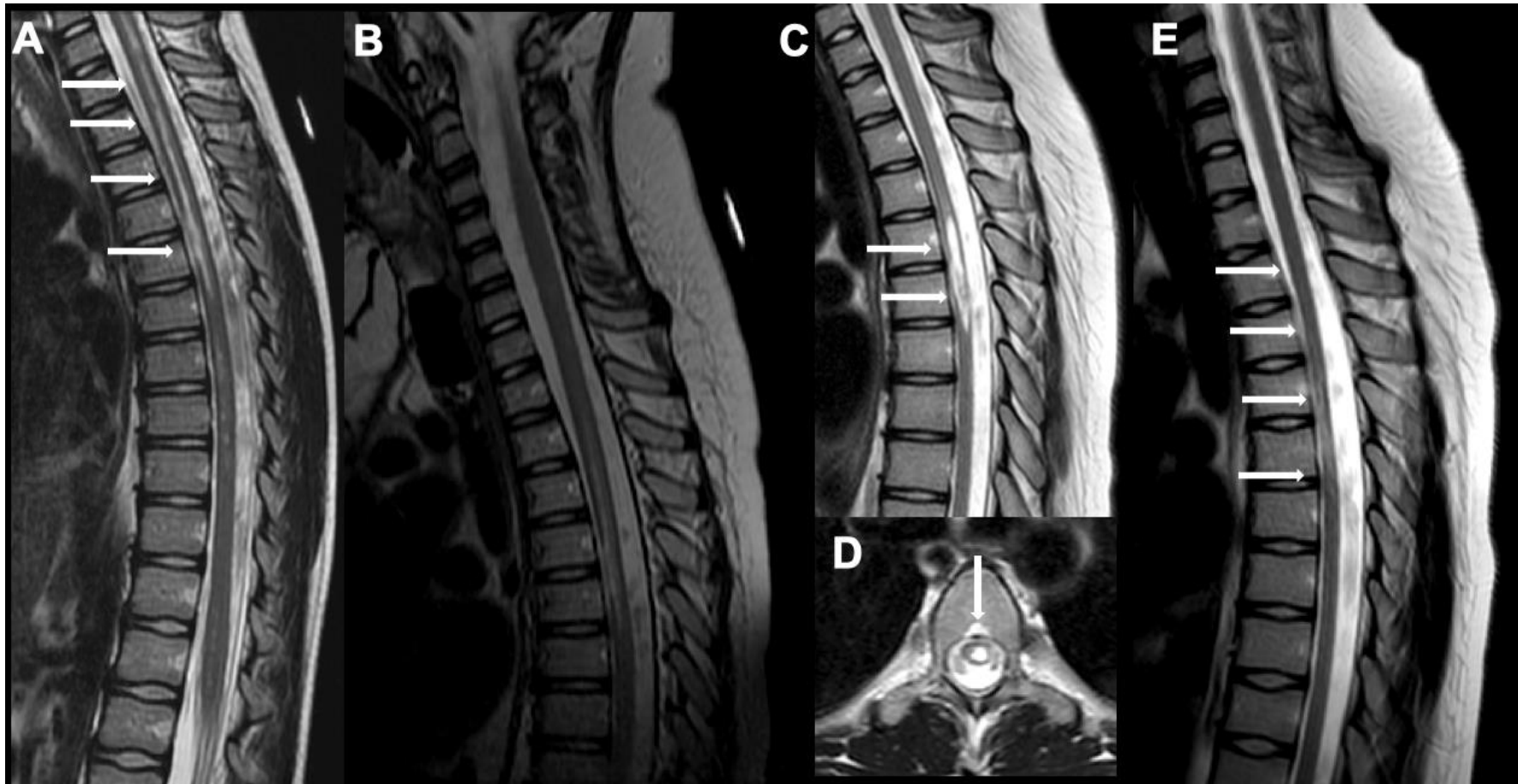
Legenda: A e B neurite óptica a direita com envolvimento quiasmático e realce pelo contraste; C atrofia de nervo óptico direito após 7 meses; D atrofia bilateral após 3 anos.

### 5.4.3 Achados dos exames de RM da coluna

A Tabela 15 resume os achados dos exames de RM da coluna. Na avaliação dos cortes sagitais, o acometimento extenso foi mais comum e, nos cortes axiais, as lesões foram predominantemente centrais. Quando comparado com a fase crônica, as lesões de fase aguda envolveram mais comumente o segmento cervical e o cone medular, acometeram mais seguimentos e tiveram mais realce pelo contraste. Na avaliação longitudinal dos exames, todas as lesões novas ou com crescimento na fase aguda foram sintomáticas. Na fase crônica, novas lesões surgiram em três situações: ataque recente de NO (> 30 dias) sem sintomas medulares; após ataque tratado fora do acompanhamento clínico no HCFMUSP, lesão assintomática e sem associação com ataque de outra topografia. Estes exames estão exemplificados na Figura 10.

**Tabela 15 - Achados da avaliação de 51 exames de RM da coluna estratificados por exames de fase aguda e fase crônica**

	Aguda (N=24)	Crônica (N=27)	p
<b>Número de lesões medulares</b>			<b>0,036</b>
Uma lesão	11 (55)	16 (72,7)	
Duas lesões	2 (10)	5 (22,7)	
Três lesões	7 (35)	1 (4,5)	
<b>Presença de atrofia</b>	12 (50)	10 (38,5)	0,569
<b>Extensão da lesão</b>			
Longitudinalmente extensa	15 (62,5)	10 (37)	0,095
Focal	2 (8,3)	5 (18,5)	0,425
Longitudinalmente extensa descontínua	9 (37,5)	9 (33,3)	0,778
Atrofia longitudinalmente extensa	8 (33,3)	4 (14,8)	0,187
Múltiplas lesões confluentes	2 (8,3)	0	0,216
<b>Predomínio da lesão</b>			
Central	17 (70,8)	18 (66,7)	0,772
Anterior simétrico	3 (12,5)	2 (7,4)	0,656
Posterior simétrico	0	1 (3,7)	>0,999
Assimétrico	0	3 (11,1)	0,238
<b>Segmentos afetados</b>			
Transição bulbomedular	10 (41,7)	6 (22,2)	0,226
Cervical	17 (70,8)	11 (40,7)	<b>0,048</b>
Torácica	20 (83,3)	19 (70,4)	0,335
Cone medular	5 (20,8)	0	<b>0,018</b>
<b>Realce pelo contraste</b>	13 (54,2)	3 (11,1)	<b>&lt;0,001</b>
Anelar incompleto	7 (29,2)	2 (7,4)	0,066
Irregular	3 (12,5)	1 (3,7)	0,331
Tenue	3 (12,5)	0	0,097
<b>Quantidade de segmentos afetados na maior lesão</b>	8 (7-10,75) Range 2-17	4 (3-8) Range 1-14	<b>0,013</b>
<b>Presença de <i>bright spotty lesion</i></b>	3/19 (15,8)	8/22 (36,4)	0,173



**Figura 10 – Evolução dos exames de RM da coluna de uma paciente**

Legenda: A Mielite longitudinalmente extensa. B Redução da lesão após 3 meses. C Nova lesão tumefativa após 6 anos. D Bright spotty lesion. E Redução da lesão e atrofia após 2 anos.

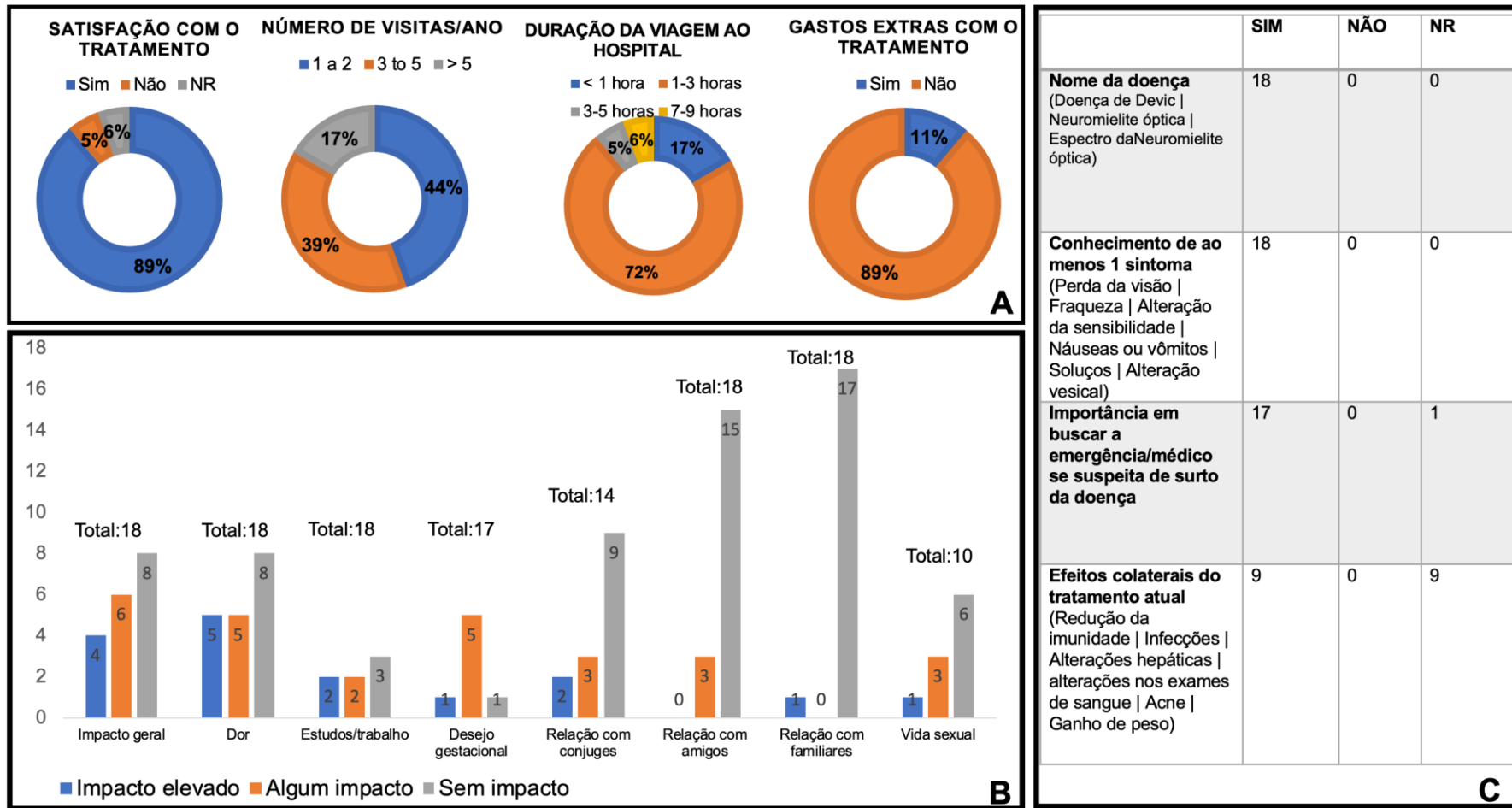
## **5.5 Análise dos desfechos clínicos e de qualidade de vida**

### **5.5.1 Análise do impacto da doença**

Na última avaliação, 18 pacientes responderam ao questionário semiestruturado avaliando a percepção do comprometimento da qualidade de vida pela doença em diversas áreas. A maioria (55,5%) dos pacientes referiu algum grau de impacto da doença e as áreas mais acometidas foram impacto por dor e impacto no estudo/trabalho, enquanto que os relacionamentos com familiares, amigos e companheiros amoroso foram menos impactados.

O questionário também avaliou o conhecimento dos pacientes sobre a sua doença e sua experiência do serviço de saúde (Figura 11).





**Figura 11 – Resultado do questionário semiestruturado**

Legenda: A. Experiência no serviço de saúde; B. Percepção no impacto de vida; C. Conhecimento sobre a doença

### 5.5.2 Análise da escala de qualidade de vida

Os resultados obtidos com o questionário estruturado PedsQL™ estão resumidos na Tabela 16. Os escores total, físico e psicossocial foram inferiores a 75 tanto para pacientes como para os pais e a subárea emocional foi a mais afetada nos dois grupos. De maneira geral, os escores dos pais foram inferiores ao dos pacientes, especialmente na subárea psicossocial, sem significância estatística.

**Tabela 16 - Resultados dos escores obtidos pelo questionário PEDSQL™ para pacientes e pais**

	<b>Paciente (auto-reportado) (n=13)</b>	<b>Pais (por procuração) (n=8)</b>
<b>Escore total, mediana (IIQ)</b>	67,4 (58,7-76,6)	59.2 (40,9-71,9)
<b>Escore da área físico, mediana (IIQ)</b>	68,7 (57,8-78,1)	64.0 (24,2-70,3)
<b>Escore da área psicossocial, mediana (IIQ)</b>	70 (56,7-78,3)	55.9 (48,7-75,6)
<b>Escore da subárea emocional, mediana (IIQ)</b>	55 (47,5-72,5)	47.5 (41,2-66,2)
<b>Escore da subárea social, mediana (IIQ)</b>	80 (62,5-90)	65.0 (60,0-91,2)
<b>Escore da subárea escolar, mediana (IIQ)</b>	70 (61,2-80)	57.5 (43,7-76,2)

### 5.5.3 Sequelas clínicas na última avaliação

Na última avaliação clínica 15 (68,1%) dos pacientes possuía algum grau de incapacidade e o EDSS variou de 0-8, com mediana de 3,5. A sequela visual foi a mais comum. Apenas três pacientes tinham avaliação visual normal na última avaliação. A Tabela 17 resume as sequelas encontradas na última avaliação. Seis de 20 (30%) pacientes necessitaram de medicação psiquiátrica

e 7/21 (33,3%) pacientes de medicamento para dor por um período superior a 6 meses em algum período do seguimento.

**Tabela 17 - Sequelas clínicas na última avaliação**

	<b>N=22</b>
<b>EDSS último acompanhamento, mediana (IIQ)</b>	3,5 (3-5)
<b>LogMar, média (<math>\pm</math> DP)</b>	1,7 (1,3)
<b>Escala visual de Wingerchuk , mediana (IIQ)</b>	3,0 (1,5-5)
<b>Acuidade visual &lt; 20/200, n (%)</b>	15 (68,1)
<b>Cadeirante ou apoio para deambular, n (%)</b>	6 (27,3)
<b>Disfunção esfinteriana, n (%)</b>	5 (22,7)
<b>Inclusão escolar, n (%)</b>	9 (40,9)
<b>Necessidade de medicação psiquiátrica, n (%)</b>	6/20 (30)
<b>Necessidade de tratamento para dor, n (%)</b>	7/21 (33,3)

Na Tabela 18, as características clínicas e das escalas de avaliação de sequelas estão sintetizadas.

**Tabela 18 - Resultados das escalas de avaliação de sequelas na última avaliação**

Paciente	Sexo/Etnia	Idade/Idade de início	Número de ataques/TAS	Tempo de seguimento (anos)	EDSS	Avaliação visual Wingerchuk/LogMAR	Cadeirante	Assistência escolar	Percepção de impacto	Ansiedade/depressão	PedsQL™ paciente	PedsQL™ familiar
1	F, parda	25/18	1/0,14	7	3.0	0/0.0	Não	Não	Sim	Sim	56,52	-
3	F, parda	19/12	1/0,17	6	3.0	5/2.0	Não	Não	Não	Sim	75	75
4	F, branca	21/9	7/0,64	5	4.0	2/0.2	Não	Não	Sim	Não	56,52	-
5	F, parda	31/9	12/0,57	18	5.0	5/2.0	Sim	Sim	Sim	Não	-	-
7	F, parda	34/7	2/0,08	26	4.0	7/0.0	Não	Sim	-	Não	-	-
8	F, parda	27/17	6/0,67	6	3.0	4/1.0	Não	Não	Não	Não	-	-
9	F, parda	24/11	2/0,17	12	1.0	0/0.0	Não	Não	Sim	Sim	69,57	-
10	F, parda	29/11	40/2,35	13	8.0	7/3.0	Sim	Sim	Sim	Não	-	-
11	F, parda	24/9	6/0,4	12	7.0	7/3.0	Sim	Sim	Sim	Sim	-	33,33
12	F, parda	17/6	8/0,8	10	4.0	4/1,3	Não	Não	-	Sim	-	-
14	F, parda	10/6	4/1,33	3	3.0	4/1,3	Não	Não	Não	Não	66,3	56,52
16	F, parda	21/10	4/0,40	9	2.0	1/0,1	Não	Não	Não	Sim	60,87	-
17	F, parda	13/8	5/1,25	4	4.0	7/3.0	Não	Sim	Sim	Sim	56,52	42,39
18	F, parda	13/7	4/0,80	5	3.0	2.0,2	Não	Não	Sim	Sim	67,39	40,48
19	M, parda	18/16	2/2,0	1	4.0	7/3.0	Não	Sim	Sim	Sim	61,11	62,50
20	F, parda	13/8	3/0,75	4	1.0	1/0,1	Não	Não	Não	Não	78,26	86,96
22	F, parda	35/11	8/0,35	21	8.0	7/3,0	Sim	Sim	Sim	Não	-	-
23	F, parda	21/15	1/0,17	5	3.0	6/2,7	Não	Não	Não	Sim	68,18	61,96
24	M, branco	44/9	30/0,88	31	6.0	7/3.0	Sim	Sim	-	Sim	-	-
25	M, branco	25/14	4/0,33	11	3.0	5/2,4	Não	Não	Não	Sim	90,22	-
26	F, negra	24/16	3/0,43	7	1.0	0/0,0	Não	Não	Não	Não	78,26	-
30	F, branca	24/4	30/1,5	19	5.0	7/3,0	Sim	Sim	-	Sim	-	-

Abreviações: F: sexo feminino; M: sexo masculino; TAS: taxa anualizada de surtos; EDSS: Escala Expandida de Incapacidade da Esclerose Múltipla

#### 5.5.4 Análise comparativa das sequelas na última avaliação

Na avaliação das sequelas na última avaliação, as seguintes associações foram encontradas:

- EDSS na última avaliação: menor EDSS na última avaliação se realização do tratamento do primeiro surto no HCFMUSP [3,0 (1-3) vs 4,0 (3-6),  $p=0.028$ ];

- Sequela visual (acuidade visual < 20/200): nenhum fator

- Sequela visual pela escala LogMAR: maior número de ataques (t student 2.095 IC95% 0,000-0,101,  $p=0,049$ ), maior duração da doença (t student 2,297 IC95%0,006-0,132,  $p=0,033$ );

- Sequela visual pela escala de Wingerchuk: sexo masculino (t student -3586 IC95% -2.04798 - -0.5,  $p=0,003$ ), número de ataques (2,471 IC95% 0,019-0,226,  $p=0,023$ ), tempo para diagnóstico (linear 2,287, IC95% 0,001-0,031,  $p=0,033$ ), maior duração da doença (linear 3,203 IC95% 0,065-0,308,  $p=0,004$ );

- Sequela motora: maior número de ataques [8 (6-30) vs 3 (2-4)  $p=0,004$ ], maior tempo para diagnóstico [27 (7-56) vs 4 (0,5-6,5)  $p=0,035$ ]; maior tempo para início do imunossupressor [33 (11-48) vs 4 (0,5-11,5)  $p=0,007$ , maior duração da doença [17 (10-22) vs 6 (4-11)  $p=0,007$ ];

- Presença de ansiedade e depressão: menor tempo para diagnóstico 4 (0-9) vs 27 (4,5-56),  $p=0,029$ ];

- Percepção de impacto na qualidade de vida: nenhum fator;

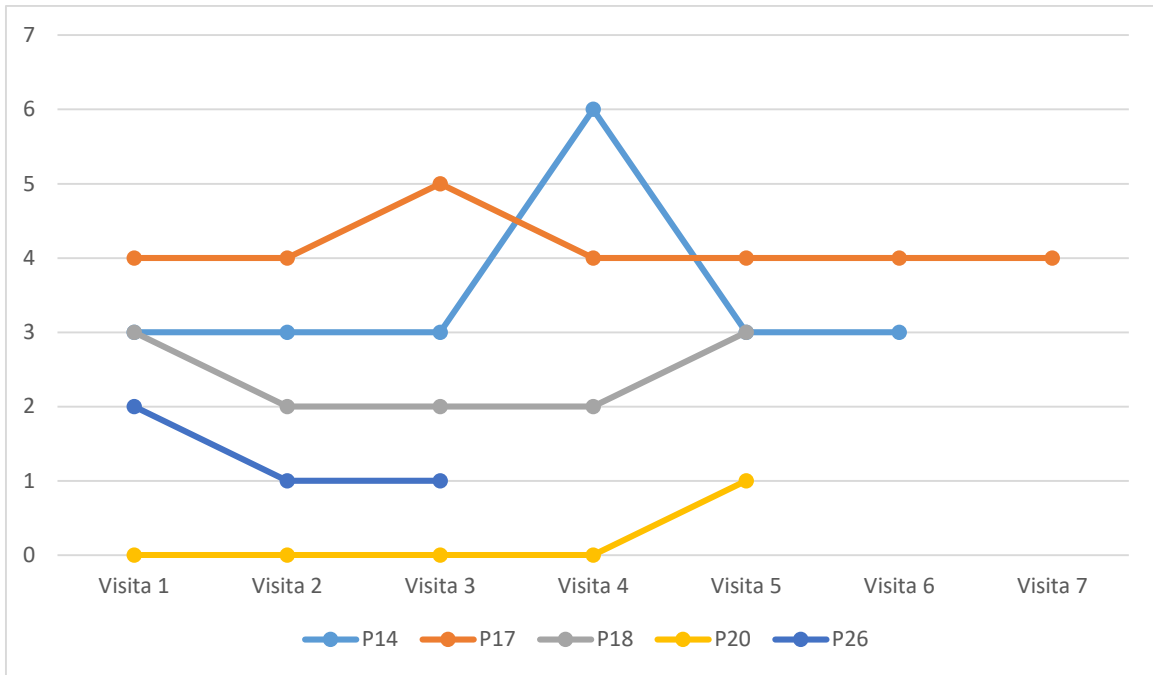
- Escores de qualidade de vida pelo questionário PedsQL™: nenhum fator.

Além desses fatores, foi observada uma associação da escala de Wingerchuk com a necessidade de apoio escolar (t student 6,472 IC95% 2,84270 – 5,63593,  $p < 0,001$ ). Na análise de associação dos escores de qualidade de vida com outros desfechos clínicos foi observada associação de maior EDSS na última avaliação com o escore dos pais tanto das áreas físico (-2,6000, IC95% -0,095- -0,003,  $p=0,041$ ) e total (-2,927, IC95% -0,131- -0,012,  $p=0,026$ ).

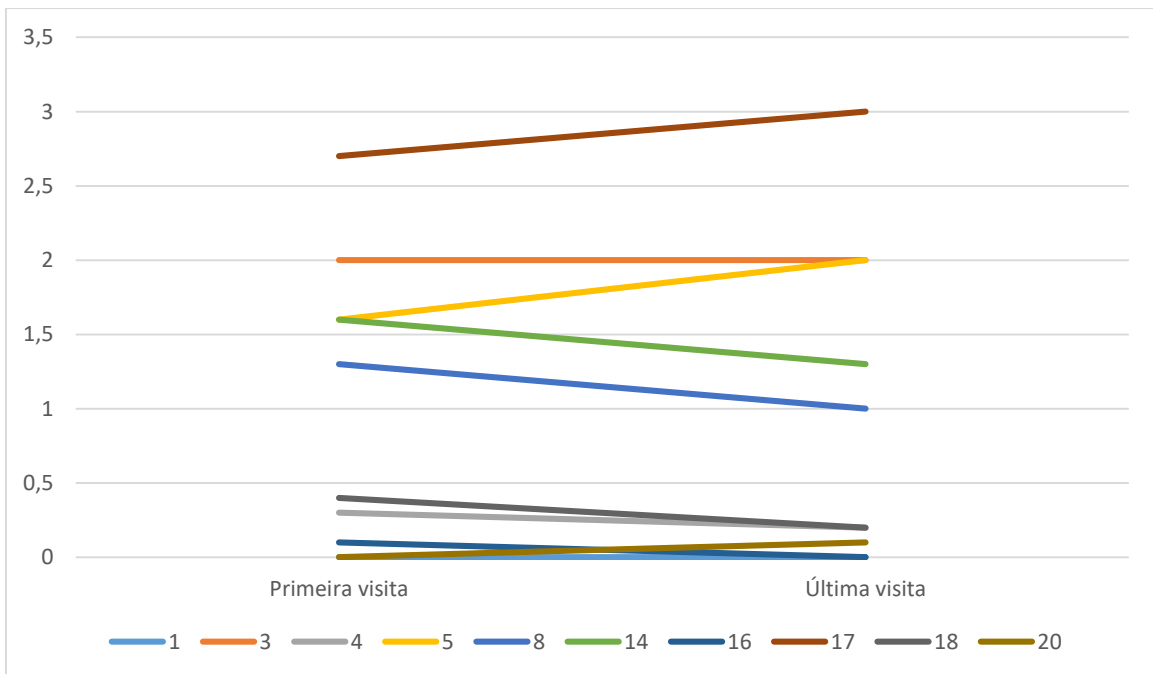
### **5.6 Características do seguimento longitudinal**

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 21 (95,4%) completaram ao menos duas avaliações clínicas. A mediana do seguimento longitudinal foi de 28 (IIQ 18,7-31,2) meses. Não houve óbito no período do estudo.

Durante o seguimento 14 ataques de doença foram registrados em 10 pacientes. Houve mudança no EDSS ao longo as avaliações em 5 pacientes, todos associados a ataques clínicos da doença, conforme ilustrado na Figura 12. A mudança no LogMAR ocorreu em 10 pacientes, três com melhora da pontuação após ataque de neurite óptica, seis com piora associada a ataque de neurite óptica e uma paciente com flutuação da acuidade visual associada a alteração oftalmológica. Quatro pacientes necessitaram trocar de medicação imunossupressora devido a ataque da doença no seguimento (Figura 13).



**Figura 12 – Pacientes com mudança de pontuação do EDSS durante o acompanhamento longitudinal**



**Figura 13 – Mudanças na avaliação do LogMAR dos pacientes durante o acompanhamento longitudinal**

## 5.7 Análise comparativa

### 5.7.1 Comparação com as demais síndromes desmielinizantes adquiridas

Os achados da análise comparativa dos pacientes com síndromes desmielinizantes do sistema nervoso central cujos sintomas iniciaram-se antes dos 18 anos de vida estão resumidos na Tabela 19. O fenótipo clínico dos pacientes com MOGAD foi: cinco pacientes com ENMO, dois pacientes com ADEM monofásico, dois pacientes com NO monofásica, dois pacientes com mielite longitudinalmente extensa (um monofásico e um recorrente), uma paciente com NO recorrente, uma paciente com MADEM e uma paciente com padrão leucodistrófico.

O sexo feminino prevaleceu em todos os grupos e a etnia não-branca prevaleceu em pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo. Pacientes com EMP iniciaram a doença mais tardiamente que demais grupos. A primeira manifestação da doença com neurite óptica foi menos comum na EMP. Somente pacientes com ENMO anti-AQP4 positivos tiveram síndrome de área postrema como sintoma inaugural e nenhum destes pacientes apresentou ADEM ou síndrome cerebral hemisférica.

Não houve diferença no número de ataques, mas a recorrência da doença foi mais comum em pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo e EMP. Apesar do tempo de doença semelhante, os pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo apresentaram maior EDSS na última visita. Os achados foram mantidos quando analisados apenas os 92 pacientes com doença recorrente (18 pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo, 66 pacientes com EMP e 8 pacientes com MOGAD).



**Tabela 19 - Comparação dos pacientes com Espectro da Neuromielite Óptica anti-aquaporina4 positivo, Esclerose Múltipla e doença associada ao anticorpo anti-MOG**

	ENMO anti-AQP4 positivo N=20	Esclerose Múltipla N=77	MOGAD N=14	Valor de p
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	17 (85)	49 (63)	12 (85,7)	0,071 <sup>a</sup>
<b>Etnia não-branca, n (%)</b>	14 (70)	15 (19,5)	6 (42,8)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Idade de início, anos, mediana (IIQ), variação</b>	10 (8,25-12), 4-16	14 (11-16), 3-17	10 (5-12,25), 1-17	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Primeiro surto, n (%)</b>				
Neurite optica (todas)	14 (70)	10 (12,9)	7 (50)	<0,001 <sup>a</sup>
Mielite aguda (todas)	6 (30)	19 (24,6)	3 (21,4)	0,841 <sup>a</sup>
Síndrome da área postrema	3 (15)	0	0	0,001 <sup>a</sup>
Síndrome de tronco encefálico	2 (10)	25 (32,4)	0	0,008 <sup>a</sup>
Síndrome cerebral/ADEM	0	20 (25,9)	5 (35,7)	0,020 <sup>a</sup>
<b>Líquido cefalorraquidiano (em qualquer exame), n (%)</b>				
Pleocitose	17/18 (94,4)	35/51 (68,6)	8/12 (66,67)	0,081 <sup>a</sup>
Hiperproteorinorraquia	8/18 (44,4)	10/48 (20,8)	6/13 (46,1)	0,071 <sup>a</sup>
Bandas oligoclonais	0/7	23/34 (67,6)	0/9	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Evolução</b>				
Curso recorrente, n (%)	18 (90)	66 (85,7)	8 (57,1)	0,021 <sup>a</sup>
Número de ataques, mediana, IIQ, variação	4 (2-6), 1-40	3 (2-5), 1-15	2 (1-7), 1-10	0,490 <sup>b</sup>
Tempo de doença, anos, mediana (IIQ), variação	9,5 (4-15,75), 1-33	7 (4-9), 1-22	8 (2-18), 0-33	0,285 <sup>b</sup>
EDSS na última visita, mediana (IIQ), variação	4,0 (2-4), 1-8	N=74 1,0 (0-2), 0-10	1,5 (0,75-4,5), 0-8	<0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Teste Chi-quadrado

<sup>b</sup> Teste de Kruskal-Wallis

Abreviações ENMO: Espectro da Neuromielite Óptica; AQP4: Aquaporina 4; MOGAD: doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito; EDSS: Escala Expandida de Incapacidade da Esclerose Múltipla

Não houve diferença para nenhuma variável analisada entre os pacientes com ENMO segundo critérios IPND-2015 com anti-AQP4 positivo (n=20) e anti-MOG positivo (n=5).

### **5.7.2 Comparação com portadores de Esclerose Múltipla de início precoce**

Dezenove pacientes com EMP tiveram primeiro surto da doença antes dos 12 anos de vida. As tabelas 20 e 21 comparam os dados demográficos, clínicos e de neuroimagem entre os pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo e EMP de início precoce.

Etnia não branca e o sexo feminino prevaleceram em pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo. Neurite óptica foi mais comum como síndrome inaugural em pacientes com ENMO e síndrome de tronco encefálico em pacientes com EMP. O LCR dos pacientes com ENMO apresentou maior celularidade e maior presença de neutrófilos. Não houve diferença no tempo para diagnóstico e tempo de seguimento, porém os pacientes com ENMO tiveram maior EDSS na última visita (Tabela 20).

**Tabela 20 - Comparação de dados demográficos e clínicos e de desfecho clínico de pacientes com Espectro da neuromielite Óptica com anticorpo anti-aquaporina4 positivo e Esclerose Múltipla com início antes dos 12 anos de vida**

	<b>ENMO Anti-AQP4 N=14</b>	<b>EMP N=19</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Idade de início, mediana (variação)</b>	9 (4-11)	8 (3-11)	0,839
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	13 (92,9)	8 (42,1)	<b>0,011</b>
<b>Etnia não-branca, n (%)</b>	8 (57,1)	2 (10,5)	<b>0,016</b>
<b>Número de ataques, mediana (variação)</b>	4 (2-12)	3 (1-8)	0,438
<b>Síndrome clínica no primeiro surto, n (%)</b>			
Neurite óptica	9 (64,2)	4 (21,1)	<b>0,006</b>
Mielite aguda	5 (35,7)	5 (26,3)	0,446
Síndrome de tronco encefálico	0	6 (31,5)	<b>0,040</b>
Síndrome de área postrema	2 (14,2)	0	0,189
<b>Características do líquido</b>			
Número de células, mediana (variação)	17 (5-160)	5 (1-62)	<b>0,002</b>
Presença de neutrófilos, n (%)	8/12	4/15	<b>0,022</b>
Presença de eosinófilos, n (%)	2/12	1/15	0,574
Presença de plasmócitos, n (%)	6/15	3/12	0,640
Valor de proteína, mediana (variação)	41,5 (17-118)	30,5 (14-57)	0,150
Presença de bandas oligoclonais, n (%)	0/4	5/9	0,082
<b>Tempo para segundo ataque, meses, mediana (variação)</b>	10 (2-96)	5 (1-72)	0,262
<b>Tempo para diagnóstico, meses, mediana (variação)</b>	18 (3-324)	24 (0-80)	0,381
<b>Tempo de seguimento no HCFMUSP, anos, mediana (variação)</b>	6,5 (2-25)	6,2 (0-22)	0,705
<b>EDSS na última visita, média, mediana (variação)</b>	3,75 (0-8)	1 (0-9)	<b>0,022</b>

Abreviações: ENMO: Espectro da Neuromielite Óptica; Anti-AQP4: anti-aquaporina 4; EMP: Esclerose Múltipla Pediátrica; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; EDSS: Escala Expandida de Incapacidade da Esclerose Múltipla.

Na avaliação dos exames de RM de encéfalo, os pacientes com EMP apresentaram mais lesões tumefativas, lesões de corpo caloso e em cerebelo que pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo. Na RM de coluna os pacientes com ENMO apresentaram mais lesões torácicas, lesões longitudinalmente extensas e foi mais evidente a presença de *bright spotty lesion* (Tabela 21).

**Tabela 21 - Comparação de dados de neuroimagem entre pacientes com Espectro da neuromielite Óptica com anticorpo anti-aquaporina4 positivo e Esclerose Múltipla com início antes dos 12 anos de vida**

	<b>ENMO Anti-AQP4 N=14</b>	<b>EMP N=19</b>	<b>Valor de p</b>
<b>RM de encéfalo</b>	N=13	N=12	
<b>RM encéfalo inicial alterada</b>	9/11 (81,8)	10/10 (100)	0,262
<b>Localização e características das lesões</b>			
Tumefativas	3/13 (23)	10/12 (83,3)	<b>0,004</b>
Substância branca $\geq$ 2cm	7/13 (53,8)	7/12 (58,3)	0,570
Subependimária extensa	5/13 (38,5)	4/12 (33,3)	0,560
Corpo caloso	3/13 (23)	10/12 (83,3)	<b>0,004</b>
Diencefálica	1/13 (7,7)	0/12	0,520
Trato corticoespinal extenso	2/13 (15,4)	3/12 (25)	0,459
Tronco encefálico	7/13 (53,8)	9/12 (75)	0,248
Area postrema	5/13 (38,5)	1/12 (8,3)	0,097
Cerebelo	1/13 (7,7)	7/12 (58,3)	<b>0,010</b>
Hipossinal em T1	5/13 (38,5)	7/11 (63,6)	0,207
<b>RM de coluna</b>	N=12	N=8	
<b>RM coluna alterada na evolução</b>	11/12 (91,7)	6/8 (75)	0,344
<b>Localização da lesão</b>			
Cervical	8/10 (80)	5/8 (62,5)	0,382
Torácica	10/10 (100)	4/8 (50)	<b>0,023</b>
Lombar	3/10 (30)	2/8 (25)	0,618
<b>Mielite longitudinalmente extensa</b>	8/10 (80)	0/8	<b>0,001</b>
<b><i>Bright spotty lesion</i></b>	7/9 (77,8)	0/8	<b>0,002</b>

Abreviações ENMO: Espectro da Neuromielite Óptica; Anti-AQP4: anti-aquaporina 4; EMP: Esclerose Múltipla Pediátrica; RM: Ressonância Magnética

### 5.7.3 Comparação com a coorte européia

Não houve diferença de características demográficas entre os participantes e os pacientes do consórcio europeu. No entanto, a NO foi a síndrome clínica inaugural mais comum nos pacientes do HCFMUSP. A azatioprina foi prescrita mais frequentemente como primeira droga para os pacientes do HCFMUSP. Na evolução, estes pacientes permaneceram período mais longo em uso de cada terapia imunossupressora e demoraram maior tempo para receberem o rituximabe.

---

Na última avaliação, após maior tempo de doença, os pacientes do HCFMUSP apresentaram pior desfecho clínico em todas as modalidades analisadas, exceto a sequela motora, assim como maior pontuação no EDSS (Tabela 22).

**Tabela 22 - Comparação dos pacientes do HCFMUSP e do consórcio europeu**

	<b>HCFMUSP (n=20)</b>	<b>Europa (n=47)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Idade de início, anos, média (± DP)</b>	10 (3,3)	10,38 (3,8)	0,697
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	17/20 (85)	37/47 (78,7)	0,740
<b>Etnia branca, n (%)</b>	13/20 (65)	25/47 (53,2)	0,428
<b>Primeiro surto, n (%)</b>			
Neurite óptica, n (%)	13/20 (65)	16/47 (34)	<b>0,030</b>
Mielite, n (%)	7/20 (35)	18/47 (38,3)	-
Cerebral, n (%)	4/20 (20)	18/47 (38,3)	0,168
Encefalopatia, n (%)	0/20	5/47 (10,6)	0,312
EDSS na fase aguda, mediana (IIQ)	N=13 4,0 (3-6)	N=34 4,0 (2,37-7,0)	0,792
Presença de bandas oligoclonais no primeiro exame de líquido, n (%)	0/6	7/39 (17,9)	0,569
RM encéfalo no primeiro surto alterada, n (%)	16/18 (88,9)	28/43 (65,1)	0,069
RM coluna no primeiro surto alterada, n (%)	11/13 (84,6)	23/37 (62,2)	0,179
<b>Informações sobre tratamento imunossupressor</b>			
Número de ataques antes do tratamento, mediana, (IIQ)	1 (0,7-2,2)	1 (0-2)	0,364
Duração da primeira terapia, anos, mediada (IIQ)	5,5 (2-8,6)	1 (0,5-4)	<b>0,001</b>
Duração da segunda terapia, anos, mediada (IIQ)	3 (1-11)	1 (0,5-2)	0,061
Duração da terceira terapia, anos, mediada (IIQ)	3,5 (1-6,5)	1 (0-6)	0,215
Tempo para uso do RTX, meses, mediana (IIQ)	83 (30-132)	8 (1,7-16,5)	<b>0,002</b>
AZA como primeira terapia, n (%)	17/20 (85)	19/47 (40,4)	<b>0,001</b>
Número de ataques em uso de AZA, n (%)	9/17 (52,9)	15/28 (53,6)	0,604
MMF como primeira terapia, n (%)	1/20 (5)	7/47 (14,9)	0,419
Número de ataques em uso de MMF, n (%)	2/6 (33,3)	3/11 (27,3)	-
RTX como primeira terapia, n (%)	0/20	11/47 (23,4)	<b>0,026</b>
Número de ataques em uso de RTX, n (%)	4/6 (66,7)	5/21 (23,8)	0,136
<b>Desfecho clínico na última visita</b>			
Qualquer sequela, n (%)	16/20 (80)	21/43 (48,8)	<b>0,028</b>
Cognitiva, n (%)	10/20 (50)	7/46 (15,2)	<b>0,005</b>
Cegueira, n (%)	14/20 (70)	6/36 (16,7)	<b>&lt;0,001</b>
Motora (uso de assistência), n (%)	4/20 (20)	3/35 (8,6)	0,242
EDSS, mediana (IIQ)	3,25 (2,25-4,0)	2,0 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
EDSS ≥ 3, n (%)	15/20 (75)	12/45 (26,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Duração da doença, anos, mediana (IIQ)</b>	10 (4,2-19)	3 (2-6)	<b>&lt;0,001</b>

Abreviações: HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; EDSS: Escala Expandida de Incapacidade da Esclerose Múltipla; RM: ressonância magnética; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato; RTX: rituximabe

## 6 Discussão

Nesse estudo, a caracterização de uma população específica de pacientes com ENMO com anti-AQP4 de início pediátrico permitiu demonstrar alto grau de incapacidade quando comparada a outras doenças inflamatórias do SNC e a outras populações e descrever particularidades da avaliação de neuroimagem.

Em comparação com outras coortes e demais estudos pediátricos, inclusive trabalhos brasileiros (Fragoso, Ferreira et al. 2014, Fragomeni, Bichuetti et al. 2018, Fragoso, Sousa et al. 2019), houve maior prevalência da etnia não-branca, menor mediana de idade de início e maior proporção de pacientes do sexo feminino entre os participantes.

Em apenas 13,6% dos casos houve história familiar de autoimunidade, dados inferiores ao descrito por Chitnis et al em 2016 (Chitnis, Ness et al. 2016). Embora a associação com doenças autoimunes seja bem reconhecida no ENMO, os dados em crianças são escassos. Os dados de positividade de autoanticorpos inespecíficos encontrados neste estudo foram semelhantes a resultados da população adulta brasileira, em que o FAN e os anticorpos tireoideanos foram os mais prevalentes (Sato, Callegaro et al. 2014, Pereira, Reiche et al. 2017). Mckeon et al em 2008 demonstrou também a presença de autoanticorpos neuronais em crianças com ENMO anti-AQP4 positivo (McKeon, Lennon et al. 2008). Embora esses anticorpos não tenham sido pesquisados

neste estudo, sua prevalência é baixa e a associação clínica rara (Tenenbaum, Chitnis et al. 2016).

Conforme esperado, a neurite óptica e a mielite aguda foram as síndromes clínicas inaugurais mais comuns. Embora dados da literatura afirmem que o acometimento encefálico seja mais frequente em crianças (Absoud, Lim et al. 2015, Wingerchuk, Banwell et al. 2015) e adultos de origem africana e não caucasiana (Kim, Mealy et al. 2018, Palace, Lin et al. 2019), apenas um paciente apresentou síndrome cerebral e diencefálica e seis pacientes síndrome de AP associada ou não a síndrome de tronco. A gravidade do surto inicial encontrada neste trabalho, com elevado EDSS na fase aguda e ausência de recuperação do surto em 10% dos pacientes corrobora com os resultados de Palace et al em 2019 (Palace, Lin et al. 2019).

Em concordância com estudos prévios, pleocitose foi encontrada em 77% e 69,2% dos exames de LCR no primeiro e nos demais ataques de doença respectivamente (Jarius, Paul et al. 2011, Fadda, Armangue et al. 2021). A positividade de BOC pode ocorrer em até 31% dos casos de ENMO (Chitnis, Ness et al. 2016) e, em estudos envolvendo apenas pacientes com anti-AQP4, a positividade variou de 5-12% (McKeon, Lennon et al. 2008, Hacoheh, Mankad et al. 2017). A pesquisa de BOC foi realizada apenas em sete pacientes ao longo do acompanhamento devido a disponibilidade do exame no serviço, podendo justificar menor taxa encontrada em relação às publicações prévias.

Neste estudo, metade dos exames de RM de encéfalo estavam alteradas no primeiro surto, frequência inferior à taxa de 80% dos exames em coortes pediátricas prévias (Kim, Paul et al. 2015, Tenenbaum, Yeh et al. 2020). No



entanto, apenas 10 exames de imagem estavam disponíveis para análise. A limitação do número de imagens avaliados no primeiro surto também pode ser responsável por menor número de lesões com hipossinal em T1 e de lesões que captavam o contraste em comparação a coorte descrita por Bulut et al, 2019 (Bulut, Karakaya et al. 2019). O acometimento preferencial das regiões de tronco encefálico, corpo caloso, periventricular e área postrema também foi reportado previamente em pacientes pediátricos com anti-AQP4 positivo (McKeon, Lennon et al. 2008, Hacohen, Mankad et al. 2017, Zhou, Zhong et al. 2019). O envolvimento cerebelar é comum na MOGAD. A prevalência de lesões cerebelares em outras coortes de ENMO não foi evidenciada neste estudo (Lotze, Northrop et al. 2008, Absoud, Lim et al. 2015). O achado destas coortes pode ser justificado pela possível inclusão de pacientes com MOGAD, uma vez que o envolvimento cerebelar é comum nesta condição (Fadda, Armangue et al. 2021). Nesse estudo, o padrão das lesões foi predominantemente infiltrativa e de bordas mal definidas, característica também relatada em 8/10 pacientes da coorte do Reino Unido (Absoud, Lim et al. 2015).

Poucas publicações se dedicaram a descrever a evolução das lesões encefálicas no ENMO, especialmente na infância. Neste trabalho, relatamos de forma inédita a evolução dos achados de neuroimagem de 16 pacientes. As áreas mais acometidas foram as regiões mais ricas na expressão da AQP4 como quarto ventrículo, periventricular lateral e área postrema, além das regiões subcorticais, bulbo e ponte. Além disso, lesões infiltrativas e com hipossinal em T1 foram mais frequentemente observados. Todos os achados foram considerados inespecíficos ou típicos de ENMO e nenhum paciente apresentou lesões similares a EMP, em conformidade com a coorte pediátrica de casos

recorrente de ENMO do Reino Unido (Hacohen, Mankad et al. 2017). Em 3/16 pacientes houve a formação, no seguimento clínico, de lesões com características de cavitação, dado inferior a coorte inglesa (5/8 pacientes) e a uma coorte coreana (20/63 pacientes) (Kim, Huh et al. 2014). Kim et al em 2014 sugeriu que a maior perda tecidual no ENMO é responsável pela presença de hipossinal em T1 e de lesões císticas/cavitadas. A formação de lesões císticas se relacionaria à localização da lesão, sendo mais comum nas regiões de corpo caloso e parieto-occipitais.

A coorte coreana descrita por Kim et al em 2014 envolveu 63 pacientes predominantemente adultos, 95% com anti-AQP4 positivo e avaliou a evolução das lesões em 211 exames de RM de encéfalo. Todos os pacientes tinham imagem alterada no início do estudo, sendo que em 8/63 pacientes a lesão encefálica foi encontrada em ataque de NO ou mielite e nos demais as lesões foram sintomáticas. A maior parte das lesões encefálicas desapareceram (24% em 54% dos pacientes) ou reduziram de tamanho em  $\geq 50\%$  (58% em 62% pacientes) ou  $< 50\%$  (18% em 29% dos pacientes). O realce pelo contraste foi raro, em 28/211 (16%) das lesões. Nenhum paciente apresentou lesões assintomáticas no seguimento. Já em 2016, Kim et al demonstrou a ocorrência de lesões assintomáticas de encéfalo em 8% dos casos de NO e 15% dos casos de mielite. A presença destas lesões encefálicas assintomáticas permitiu a redução do tempo do diagnóstico do ENMO de 28 para 6 meses através dos critérios de disseminação no espaço (Kim, Hyun et al. 2016).

De forma similar aos trabalhos apresentados, no presente estudo também foi infrequente o realce pelo contraste das lesões de ENMO. Entretanto, o

surgimento/crescimento de novas lesões assintomáticas foi mais comum, em 31,2% dos pacientes associado a ataque de NO ou mielite e 12,5% dos pacientes sem qualquer clínica associada. Nestes pacientes, a prescrição de terapia imunossupressora de fase aguda ou modificação da terapia crônica baseou-se na presença de sintomas clínicos e não na imagem.

Não há dados na literatura sobre os achados de RM das órbitas em pacientes pediátricos com ENMO associado ao anti-AQP4 para comparação com este estudo. No entanto, o acometimento extenso predominando nos segmentos posteriores e quiasmáticos, corresponde à descrição clássica dos achados de NO em adultos (Kim, Paul et al. 2015, Wingerchuk, Banwell et al. 2015). Um resultado interessante foi a predominância do acometimento do segmento intraorbital anterior no primeiro surto, resultado que pode ser decorrente do pequeno número de exames disponíveis nesta ocasião.

Por outro lado, a NO pediátrica foi extensamente estudada em pacientes pediátricos diagnosticados com MOGAD e EMP (Gise and Heidary 2020). Nestas condições, o acometimento anterior do nervo óptico é mais comum, sendo curto na EMP e extenso no MOGAD (Fadda, Armangue et al. 2021). Dada a alta prevalência de NO como o primeiro surto em todas as síndromes desmielinizantes, o padrão da imagem facilita o diagnóstico. Mais recentemente, a avaliação das vias visuais anteriores por Tomografia de Coerência Óptica (OCT) mostrou-se relevante em estudos adultos e pediátricos, especialmente pelo seu aspecto não invasivo (Tenenbaum, Yeh et al. 2020). Em estudos futuros, a análise da OCT em conjunto com os resultados de RM das órbitas e avaliação clínica poderá auxiliar no entendimento do padrão nessas condições

e na diferenciação entre as síndromes desmielinizantes como já demonstrado em adultos (Juenger, Cooper et al. 2020).

Ainda na análise comparativa dos exames das órbitas de fase aguda e crônica, foi relevante a presença de realce pelo contraste em 5 exames de fase crônica. A presença de lesões com realce persistente foi associada a pior recuperação após o ataque e um fator preditor de um pior prognóstico em pacientes com ENMO (Xu, Ren et al. 2021). No entanto, na avaliação de Xu et al em 2021, a persistência do realce foi mais comum em lesões medulares e as alterações em RM das órbitas foram menos frequentes e menos exploradas no seu trabalho e na literatura em geral.

Os achados da RM da coluna no primeiro surto e no seguimento foram condizentes com os achados de coortes pediátricas e de adultos, com lesões extensas, de predomínio central e cervico-torácico (Cicarelli, Cohen et al. 2019, Clarke, Arnett et al. 2021). Flanagan et al em 2015 descreveu três pacientes com lesão medular curta assintomática, com realce pelo contraste, em vigência de ataque de doença de outra região (Flanagan, Weinshenker et al. 2015). Ventura et al em 2016 descreveu a presença de atrofia cervical em exames de pacientes sem lesões ou sem histórico de mielite ao avaliar os exames de RM da coluna cervical de 33 pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo (Ventura, Kister et al. 2016). Embora alta, a especificidade das alterações BSL seja bem reconhecida para o diagnóstico do ENMO (Rabastéa, Cobo-Calvo et al. 2021, Salama and Levy 2021), sua prevalência não havia sido ainda reportada na população pediátrica.

Diferentemente da EM (Wattjes, Ciccarelli et al. 2021), não há recomendações de realização de exames de neuroimagem para monitorização da atividade da doença dos pacientes com ENMO de início pediátrico ou adulto. Recentemente, as recomendações latino-americanas para o tratamento e acompanhamento da ENMO foram publicadas (Carnero Contentti, Rojas et al. 2020). O grupo aconselha a realização anual de exame de RM do encéfalo com o objetivo de detectar alterações assintomáticas ou subclínicas que possam guiar o diagnóstico e o tratamento medicamentoso, evitando ataques graves da doença (Contentti and Correale 2021). Em contrapartida, outros autores argumentam que a ocorrência de lesões assintomáticas é muito baixa nessa população e que a monitorização do tratamento deve se basear apenas em exames laboratoriais e na ocorrência de ataques, uma vez que a incapacidade nos pacientes com ENMO está associada a ataques. Este ponto de vista também considera que, no ENMO, as terapias utilizadas têm menor risco de desenvolver complicações clínica-radiológicas como a leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC, dispensando a necessidade de seguimento por imagem (Juryńczyk, Messina et al. 2021). Especificamente na população pediátrica, sobrepõe-se a preocupação com as consequências do uso frequente do gadolínio (Wattjes, Ciccarelli et al. 2021). Estudos multicêntricos com avaliação longitudinal de RM de encéfalo e coluna envolvendo maior número de pacientes serão necessários para elaboração de um consenso na realização dos exames de imagem (Wang, Wang et al. 2016, Paul 2021). Não obstante, os dados da avaliação de neuroimagem desse estudo somam-se aos trabalhos já publicados e trazem aspectos relevantes a respeito da presença de lesões assintomáticas e características das lesões em crianças com ENMO.

Um diferencial desse trabalho foi a possibilidade de pesquisa dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG pelo método CBA considerado padrão-ouro para o diagnóstico do ENMO. Todos os pacientes foram testados para anti-MOG e nenhum resultou positivo. Kunchok et al em 2020 estudou a co-ocorrência dos anticorpos em uma grande população e evidenciou que, na pediatria, essa situação é nula (Kunchok, Chen et al. 2020).

Alguns pacientes desse estudo realizaram coleta de anticorpos em mais de uma ocasião, permitindo a análise da influência do tempo para a coleta do exame em relação ao início da doença e do uso de imunossupressão no momento da coleta. Embora dois pacientes tenham apresentado resultado negativo na segunda coleta, os demais pacientes permaneceram com resultado positivo e não houve associação da positividade com o tempo de coleta ou com a terapia em uso. O tratamento imunossupressor e a remissão podem causar flutuação dos títulos e positividade dos anticorpos na evolução da doença (Waters, Pittock et al. 2014), porém não há relevância clínica em repetir a análise (Akaishi, Takahashi et al. 2020), dado corroborado com os resultados deste estudo.

Neste trabalho, o tempo para o diagnóstico confirmatório de ENMO durou até 330 meses. Chitnis et al em 2016 descreveu que o tempo para diagnóstico de ENMO foi superior a outras síndromes desmielinizantes agudas da infância (Chitnis, Ness et al. 2016) e Borisow et al em 2017 demonstrou que, em adultos, o tempo para diagnóstico foi maior no sexo feminino (Borisow, Kleiter et al. 2017). No nosso meio, é possível que a dificuldade de acesso ao anticorpo e aos

exames de neuroimagem, especialmente nas décadas anteriores, tenham influenciado o maior tempo para diagnóstico.

Apesar da natureza retrospectiva, foi possível avaliar o tratamento de fase aguda dos ataques. A pulsoterapia com MPIV foi a terapia mais prescrita, seguida da PLEX. A IVIG raramente foi utilizada, especialmente em pacientes com ataque envolvendo o tronco encefálico. É relevante ressaltar que no tratamento do primeiro ataque a IVIG foi mais utilizada em comparação ao tratamento dos ataques subsequentes. Provavelmente a insegurança do diagnóstico definitivo no momento do primeiro ataque favoreceu o uso de medicações menos agressivas. Segundo a análise destes dados, conclui-se que a escolha da terapia não foi baseada na síndrome clínica, porém observou-se que a gravidade de apresentação esteve mais associada a associação terapêutica. A PLEX é um procedimento seguro em crianças e adolescentes e deve ser considerada em doenças mediadas por anticorpos, especialmente em apresentações com desmielinização grave e com mielite (Eyre, Hacoheh et al. 2018). Savransky et al em 2019 reportou a segurança e eficácia da PLEX em 64 crianças da Argentina, incluindo 7 pacientes com anti-AQP4 (Savransky, Rubstein et al. 2019). Este conjunto de dados favorece o uso da PLEX e de terapias combinadas no tratamento agudo de ataques do ENMO.

As medicações mais utilizadas como terapia de longo prazo foram a AZA, o MMF e o RTX. Dois pacientes fizeram uso de droga modificadora de doença para EM no início do acompanhamento do serviço, época anterior à descrição do anti-AQP4. Devido a persistência de ataques, a maioria dos pacientes necessitou de mais de uma medicação no seguimento.

A AZA foi a medicação prescrita mais vezes, com maior duração de uso e com raros efeitos colaterais. Gomes et al em 2021 reportou segurança do uso prolongado de AZA na população adulta do mesmo centro (Gomes, Pitombeira et al. 2021). Apesar da baixa TAS em vigência de AZA, 47,6% dos pacientes necessitou trocar a medicação por ataques da doença. A eficácia da AZA foi demonstrada anteriormente (Espiritu and Pasco 2019) e segue sendo uma medicação amplamente prescrita no nosso meio (Rivera, Hamuy et al. 2021). Um recente estudo chinês avaliou o tratamento com azatioprina em 31 crianças e 96 adultos com ENMO e demonstrou menor redução da TAS em crianças (48% *versus* 79%) (Zhou, Zhong et al. 2019).

O RTX foi a segunda medicação mais prescrita. Embora a frequência de efeitos colaterais tenha sido maior neste grupo, nenhum paciente interrompeu o uso de forma definitiva. A TAS em vigência de uso do RTX foi semelhante à da AZA nesta análise, porém o tempo de uso foi inferior. Além disso, o RTX foi prescrito especialmente para pacientes com curso recorrente e possivelmente mais graves.

É interessante observar o prolongado tempo de permanência de corticoide oral após o tratamento, assim como seu uso de forma crônica ao longo da evolução. A combinação do corticoide à terapia com AZA favorece melhor controle da doença, sendo uma opção na indisponibilidade de terapias mais efetivas (Qiu, Kermode et al. 2015). No entanto, a corticoterapia prolongada determina efeitos colaterais a curto e longo prazo, e seu uso deve ser evitado na infância e adolescência quando possível (Wells, Hacoheh et al. 2018).



Apesar de todas as drogas imunossupressoras promoverem a redução da TAS no ENMO, o RTX se provou mais eficaz em adultos (Mealy, Wingerchuk et al. 2014) e crianças (Paolilo, Hacohen et al. 2020), inclusive na publicação que incluiu participantes deste estudo. Embora não seja aprovado para doenças neurológicas pela maioria dos órgãos regulatórios nos diversos países, a segurança e eficácia do rituximabe em pacientes pediátricos com doenças desmielinizantes, incluindo ENMO, é amplamente aceita (Beres, Graves et al. 2014, Whittam, Tallantyre et al. 2019). A sua eficácia foi superior quando utilizada como primeira terapia (Dale, Brilot et al. 2014, Longoni, Banwell et al. 2014, Paolilo, Hacohen et al. 2020). Sendo assim, há uma tendência ao uso mais precoce do rituximabe e sua prescrição tornou-se mais ampla nos últimos anos (Rivera, Hamuy et al. 2021).

Condizente com estudos pregressos (Tenenbaum, Yeh et al. 2020), apenas 13,6% da amostra teve curso monofásico da doença e nenhum paciente apresentou quadro progressivo. A TAS foi semelhante à descrita na coorte de Collongues et al em 2010 (0,6) e Yamagushi et al em 2016 (0,66), porém inferior as coortes pediátricas latino-americanas já publicadas (Collongues, Marignier et al. 2010, Peña, Ravelo et al. 2011, Fragoso, Ferreira et al. 2014, Yamaguchi, Torisu et al. 2016, Fragomeni, Bichuetti et al. 2018, Fragoso, Sousa et al. 2019). O grau de incapacidade na última avaliação medido pela escala EDSS foi superior a outros estudos, embora semelhante ao referido em estudos brasileiros por Fragoso et al em 2014 e 2019 e por Fragomeni et al em 2018, sugerindo a possibilidade de implicação étnica e de conduta medicamentosa no país. Outro fator possivelmente associado a maior TAS neste estudo foi o tempo de doença

mais prolongado dos participantes em comparação com as demais coortes pediátricas (Gombolay and Chitnis 2018).

De forma exclusiva na população com ENMO de início pediátrico, este estudo acessou a incapacidade através de escalas de função e acuidade visual, sequelas motoras, escala de qualidade de vida e diagnóstico de ansiedade e depressão. Além da maior frequência de sequela visual já reportada em outros trabalhos (Collongues, Marignier et al. 2010, Chitnis, Ness et al. 2016), este estudo revelou um alto impacto da doença no rendimento acadêmico dos pacientes. O rendimento escolar pode ser considerado uma medida indireta para avaliar a presença de sequela cognitiva (Deiva, Cobo-Calvo et al. 2020). Em especial na EMP, as alterações cognitivas são frequentemente estudadas e postula-se que decorrem da alteração da substância branca e da redução do volume cerebral (Self, Fobian et al. 2018, Duncan, Carroll et al. 2020). Na coorte de 49 pacientes pediátricos com ENMO anti-AQP4 positivo recentemente descrita por Camera et al em 2021, sequelas cognitivas foram encontradas em 25,8% dos pacientes e foi associada a síndrome cerebral (Camera, Messina et al. 2021). Em estudos envolvendo pacientes com EMP, MOGAD e ENMO, a idade de início precoce também foi associada a sequelas cognitivas (Deiva, Cobo-Calvo et al. 2020, Duncan, Carroll et al. 2020, Paolilo, Hachohen et al. 2020). Além da desmielinização e idade de início, outros fatores devem ser considerados na interpretação do alto impacto escolar deste estudo como: o número de internações, as dificuldades de inclusão escolar devido a sequela visual, o impacto da fadiga, da ansiedade e da depressão. Nenhum estudo pediátrico realizou avaliação neuropsicológica e psiquiátrica formal em pacientes

com ENMO. Este dado será fundamental no futuro para melhor entendimento das alterações cognitivas nesta população.

Os participantes reportaram alto impacto na qualidade de vida, em especial associado a dor e impacto na escola/trabalho. O alto impacto foi associado a maior grau de incapacidade (maior EDSS), condizente com estudos prévios em adultos (Kanamori, Nakashima et al. 2011, Beekman, Keisler et al. 2019, Ayzenberg, Richter et al. 2021). Os resultados obtidos através da escala PedsQL™ revelaram escores abaixo do ponto de corte nos questionários auto-reportados e por procuração preenchidos pelos pais, especialmente na subárea emocional. De forma divergente, em adultos com ENMO, a área emocional esteve mais preservada (Beekman, Keisler et al. 2019). Os pais reportaram menor escore que os pacientes em todas as áreas. Tal achado já foi descrito em outras doenças desmielinizantes adquiridas (Self, Fobian et al. 2018, Florea, Maurey et al. 2020) e ressalta a importância de utilizar diversas fontes, como família e escola, ao abordar a qualidade de vida nestes pacientes (Duncan, Carroll et al. 2020). Este dado também ilustra diferentes graus de percepção, tolerância e resiliência.

Com o avanço no entendimento da fisiopatogenia e apresentação clínica e radiológica das síndromes desmielinizantes agudas, em especial com o reconhecimento da MOGAD e sua alta prevalência na infância, as síndromes passaram a ser classificadas de acordo com a positividade dos anticorpos e da presença de características radiológicas típicas de EMP, associada a positividade da BOC no líquido (Fadda, Armangue et al. 2021). O levantamento retrospectivo de pacientes com MOGAD e EMP para análise comparativa deste

estudo revelou baixa prevalência de pacientes com MOGAD (12,6%) em comparação aproximadamente um terço de pacientes em coortes norte-americanas, europeias e asiáticas (Yamaguchi, Torisu et al. 2016, Hachohen, Mankad et al. 2017, Waters, Fadda et al. 2020). Além disso, o fenótipo de apresentação dos pacientes com MOGAD desse estudo foi diverso, com menor proporção de pacientes com ADEM e MADEM e maior proporção de pacientes com ENMO (Bruijstems, Lechner et al. 2020). Essas diferenças podem ser explicadas pelo viés de seleção de um centro terciário e pelo difícil acesso a testagem de anti-MOG no nosso meio, favorecendo que pacientes mais graves e com fenótipo recorrente tenham sido identificados no serviço. Estudos multicêntricos serão necessários para delinear a prevalência das diferentes síndromes clínicas na população brasileira.

Apesar desta limitação, a descrição dos resultados obtidos na análise comparativa foi semelhante a estudos pregressos, em que os pacientes com EMP, predominantemente da etnia branca, apresentaram mais síndrome de tronco encefálico e maior positividade para bandas oligoclonais no exame de LCR (Chitnis, Ness et al. 2016, Hachohen, Mankad et al. 2017). Além disso, os pacientes com ENMO anti-AQP4 positivo tiveram mais NO na apresentação inicial e, na evolução, um fenótipo clínico mais grave.

As diferenças entre ENMO com anti-AQP4 positivo e EMP foram avaliadas também em crianças menores de 12 anos. Além das diferenças já descritas, observou-se maior celularidade no exame de LCR dos pacientes com ENMO e, no exame de neuroimagem, maior acometimento do seguimento torácico medular, maior extensão da lesão e a presença de *bright spotty lesion*.

A apresentação da EMP e ENMO em menores de 12 anos é muito rara (Tenembaum, Chitnis et al. 2016, Yeshokumar, Narula et al. 2017). Estudos comprovaram que a apresentação da EMP varia com a idade de início: em pacientes mais jovens a distribuição entre os sexos é mais igualitária, há maior carga lesional e maior atividade inflamatória e mais ataques nos primeiros anos de doença em comparação aos adolescentes e adultos jovens (Chitnis, Graves et al. 2016, Yeshokumar, Narula et al. 2017). Chitnis et al em 2016 e Quek et al em 2012 reportaram maior proporção de meninos em idades mais jovens (Quek, McKeon et al. 2012, Chitnis, Ness et al. 2016). Não há trabalhos comparando as duas patologias especificamente em pacientes pré-púberes.

Durante a execução deste trabalho, novos critérios diagnósticos para EM foram publicados em 2018 (Thompson, Banwell et al. 2018). Recentemente, a aplicabilidade dos novos critérios para a faixa etária pediátrica foi bem reconhecida, aumentando a sensibilidade e especificidade do diagnóstico em crianças e adolescentes (Fadda, Armangue et al. 2021). A utilização de critério diagnóstico antigo (IPMSSG-2013) para o grupo comparativo de EMP neste trabalho pode corresponder a um viés de seleção. No entanto, conforme já citado, a apresentação clínica dos pacientes com EMP deste estudo foi semelhante a publicações pregressas.

A comparação de 20 participantes com os 47 pacientes do consórcio europeu não revelou diferenças nos aspectos demográficos, clínicos ou radiológicos, exceto pela maior prevalência de NO na manifestação inaugural. Os participantes apresentaram maior tempo de doença, significativo maior grau de incapacidade e diferente abordagem terapêutica (uso mais frequente de

azatioprina como terapia de primeira linha, maior tempo em uso da primeira terapia, e maior tempo para uso do rituximabe na evolução). Tais resultados demonstram dificuldades de acesso ao rituximabe no Brasil.

A análise dos 67 pacientes em conjunto permitiu detectar maior gravidade em pacientes de etnia não branca com menor tempo para o segundo ataque e maior EDSS na última avaliação. A apresentação inicial com NO foi associada a maior risco de cegueira (razão de chances de 8,669, IC 95% 1,764-42,616,  $p=0,008$ ) e a menor idade de início foi associada a maior risco de déficit cognitivo (razão de chances 0,786, IC 95% 0,644-0,959,  $p=0,018$ ). Através da análise de número de ataques e tempo de duração da terapia, observou-se que todas as drogas utilizadas geraram redução na TAS, em especial o rituximabe teve a maior média de redução de TAS. Além disso, quatorze pacientes fizeram uso de rituximabe como primeira linha e tiveram curso monofásico da doença.

Por fim, em comparação com a maioria dos estudos pediátricos prévios, os pacientes estudados neste trabalho apresentaram mais fatores de risco demográficos (menor idade de início, maior proporção de pacientes do sexo feminino e de etnia não-branca) e maior tempo de doença. A comparação direta com uma coorte com características clínicas-demográficas semelhantes permitiu avaliar também o perfil menos agressivo de tratamento imunossupressor nesta população. Todos estes fatores em conjunto podem ser responsáveis pelo alto grau de incapacidade encontrada neste estudo. O entendimento na gravidade do ENMO e o aumento de acesso a terapias imunossupressoras mais agressivas para a população pediátrica e população brasileira serão fundamentais na determinação de melhor prognóstico do ENMO associado ao anti-AQP4.

A principal limitação deste estudo foi o uso de informação retrospectiva dos ataques iniciais dos pacientes. A perda de seguimento de dois pacientes na fase prospectiva não prejudicou a análise da maioria dos dados. Com relação a avaliação longitudinal de neuroimagem, a maioria dos exames referentes ao surto inaugural não estavam disponíveis e os exames subsequentes raramente foram realizados na mesma máquina de ressonância. A realização de OCT seria relevante para correlação dos dados obtidos através das RM das órbitas e da avaliação clínica uma vez que a seqüela visual foi a mais relevante. Devido ao achado de alta incapacidade da doença, alto impacto na qualidade de vida e no desempenho acadêmico, a avaliação neuropsicológica e psiquiátrica formal seria relevante neste estudo.

Não obstante, este trabalho permitiu uma descrição única e detalhada da apresentação clínica, laboratorial e de neuroimagem dos pacientes com ENMO de início pediátrico, uma patologia rara e incapacitante. De forma original, os resultados deste estudo revelaram a evolução das lesões encefálicas, medulares e das órbitas, dados relevantes para a elaboração de recomendações de exames de neuroimagem nesta população. Os dados aqui apresentados também permitiram o reconhecimento da baixa qualidade de vida dos participantes, aspecto que deverá ser melhor estudado em trabalhos futuros. Por fim, foi possível a comparação do ENMO com outras síndromes desmielinizantes, em especial a EMP, e a comparação dos participantes com a coorte europeia. A contribuição dos dados dos participantes deste estudo permitiu a elaboração de um estudo multinacional, resultando na publicação com evidência científica classe IV para o tratamento de crianças com ENMO com anti-AQP4 positivo.

## 7 Conclusões

Concluimos que:

1. A maioria dos participantes foi do gênero feminino, de etnia não-branca e apresentaram-se especialmente com neurite óptica e mielite aguda no ataque inaugural e no seguimento. Apresentaram alto grau de incapacidade e de seqüela visual, associada a maior número de ataques e maior tempo de doença.

2. A escolha do tratamento de fase aguda não foi influenciado pela síndrome clínica, porém a gravidade do ataque favoreceu o uso de associação terapêutica. A azatioprina foi a medicação mais utilizada para prevenir ataques, porém a maioria dos pacientes necessitou de associação com corticoide ou troca para medicamento mais eficaz. No estudo multicêntrico em que os participantes foram incluídos, o rituximabe foi a medicação responsável pela maior redução da TAS, especialmente quando utilizado como primeira linha.

3. Lesões assintomáticas encefálicas podem ocorrer em vigência de ataques de NO e mielite em até 31,2% dos exames. Lesões assintomáticas medulares foram raras.

4. A doença resultou em alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, em especial associada a dor e a funções relativas a escola e trabalho. O maior grau de incapacidade foi associado a baixa qualidade de vida.



---

5. Os participantes apresentaram maior incapacidade quando comparados a pacientes com outras doenças desmielinizantes do SNC e a outras coortes pediátricas de ENMO.

## 8. Anexos

### **Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Neuromielite óptica pediátrica em um centro terciário Brasileiro

Pesquisador executante: Renata Barbosa Paolilo

Pesquisador principal: Douglas Kazutoshi Sato

Departamento/Instituto: Departamento de Neurologia / Instituto Central e Instituto da Criança - HCFMUSP

Você ou seu filho(a) está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Neuromielite óptica pediátrica em um centro terciário Brasileiro”.

A neuromielite óptica é uma doença rara que afeta o sistema nervoso central em surtos que atingem principalmente a visão e a capacidade de movimentar-se, de sentir o corpo e os membros, bem como de controlar os esfíncteres. Essa doença pode levar a sequelas graves decorrentes de lesões causadas por uma proteína do sangue (anticorpo) que ataca o sistema nervoso. Essa doença afeta mais comumente mulheres jovens, porém pode ocorrer em qualquer idade, inclusive em crianças. No entanto, não se sabe a real prevalência, características clínicas e sua evolução na faixa etária pediátrica. Por isso são necessários mais estudos com crianças portadores dessa doença.

O objetivo dessa pesquisa é estudar todas as características da doença com início antes dos 18 anos como a incidência, os sintomas, as alterações laboratoriais e pela ressonância nos pacientes com Neuromielite óptica que forem atendidos no ambulatório do departamento de neurologia do Hospital das Clínicas.

Os pacientes serão convidados a participar da pesquisa durante sua consulta de rotina, de forma que não serão necessárias outras vindas extras ao Hospital. A pesquisa será feita através de entrevista clínica e exame neurológico completo (conforme já realizado nas consultas) em quatro ocasiões diferentes por dois anos. Sendo assim, serão realizadas 1 avaliação a cada 6 meses como já é habitual no seguimento.

A investigação dessa doença inclui exames para afastar outras doenças que podem ter sinais e sintomas parecidos com a neuromielite óptica. Além disso, rotineiramente durante o seguimento clínico, são solicitados exames a cada 3 a 6 meses para acompanhamento do tratamento.

Na primeira avaliação serão revisados todos os exames já realizados e, caso algum exame importante para o diagnóstico e acompanhamento não esteja disponível, será solicitado. Esses exames incluem coleta de sangue, de líquido cefalorraquidiano e ressonância magnética do sistema nervoso. Esses exames serão realizados apenas de acordo com a indicação clínica e desde que tenha a concordância da equipe médica que acompanha o paciente.

Você ou seu filho(a) não será solicitado a realizar exames extras ou fazer uso de qualquer medicação que não a indicada pelo seu médico assistente. Ao término da pesquisa você manterá seu acompanhamento clínico no serviço sem qualquer distinção. Não haverá nenhuma forma de remuneração ou despesa pela participação no projeto. Entendemos e concordamos que caso você se recuse a participar, sua vontade será respeitada, sem nenhum prejuízo no seu atendimento.

O benefício dessa pesquisa é compreender melhor as características da doença em crianças para podermos no futuro diagnosticá-la mais precocemente, trata-la da maneira mais adequada e evitar sequelas motoras e visuais.

Em todas as eventuais publicações decorrentes direta ou indiretamente desta pesquisa, sua identidade será mantida em sigilo, sendo divulgados, apenas, dados globais do projeto, sem citação de nomes. Ao término do projeto serão divulgados os resultados para os participantes.

Você poderá ter acesso, em qualquer tempo, às informações sobre qualquer etapa do projeto, para esclarecer eventuais dúvidas e, ainda, terá total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do projeto, sem qualquer penalização ou comprometimento do acompanhamento clínico.

A pesquisadora executante é a Dra Renata Barbosa Paolilo que pode ser encontrada no Instituto da Criança - rua Dr Eneias de Carvalho Aguiar, 647, 7º andar; tel: (11) 2661-8500; e-mail: renatabpaolilo@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 7585 ou (11) 2661-1548 ou (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Assim, se optar por participar desta pesquisa, deverá assinar duas vias idênticas deste documento; uma delas ficará com você para que possa entrar em contato para esclarecimentos em caso de qualquer dúvida sobre a pesquisa.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Neuromielite óptica pediátrica em um centro terciário Brasileiro”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador (Renata Barbosa Paolilo) ou pessoa por ela delegada (\_\_\_\_\_) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

São Paulo-SP, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

---

Assinatura do participante /representante legal

---

Assinatura do responsável pelo estudo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. PARTICIPANTE

NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M

F

DATA

NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO:

.....

Nº.....

APTO:.....

BAIRRO:..... CIDADE:.....  
CEP:..... TELEFONES:(.....)..... /  
(.....).....

## 2.RESPONSÁVEL LEGAL.

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :..... SEXO : .M

F

DATA NASCIMENTO:...../...../..... ENDEREÇO:

..... Nº..... APTO:.....

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONES:(.....)..... /  
(.....).....

**Anexo B - Termo de Assentimento**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP: TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Neuromielite ótica pediátrica em um centro terciário Brasileiro” que pretende avaliar pacientes cujos sintomas da doença iniciaram antes dos dezoito anos de vida. Para este estudo serão adotados os seguintes procedimentos:

1. Visitas de avaliação e acompanhamento: os pacientes que acompanham no ambulatório de Neuroimunologia do Hospital das Clínicas serão convidados a participar da pesquisa durante sua consulta de rotina. Será feita entrevista clínica para revisar história da doença e exame neurológico completo (conforme já realizado nas consultas) em quatro ocasiões diferentes por dois anos.

Visitas de avaliação e acompanhamento	<input type="checkbox"/> Sim, estou de acordo	<input type="checkbox"/> Não, não estou de acordo	Assinatura do sujeito da pesquisa: _____
---------------------------------------	---	---	---

2. Realização de exames laboratoriais: caso já não esteja disponível, será solicitado exames de sangue e de líquido cefalorraquidiano. Estes exames não te expõem a risco considerável. A coleta de sangue pode cursar com dor, vermelhidão e hematoma no local de punção venosa; a coleta de líquido cefalorraquidiano pode cursar com dor no local da punção, dor de cabeça, alteração de sensibilidade em membros inferiores e, raramente, infecção.

Realização de exames laboratoriais	<input type="checkbox"/> Sim, estou de acordo	<input type="checkbox"/> Não, não estou de acordo	Assinatura do sujeito da pesquisa: _____
------------------------------------	---	---	---

3. Realização de exames de imagem: caso já não esteja disponível, será solicitado exames de imagem (ressonância magnética de encéfalo, órbita e coluna). Esses exames também não expõem a risco, mas pode ocorrer alergia ao contraste (gadólínio) e se houver necessidade de sedação, riscos associados ao uso de sedativos (náuseas, vômitos, reações alérgicas, pressão baixa, sonolência residual, arritmias cardíacas, parada respiratória e óbito).

Realização de exames de imagem	<input type="checkbox"/> Sim, estou de acordo	<input type="checkbox"/> Não, não estou de acordo	Assinatura do sujeito da pesquisa: _____
--------------------------------	---	---	---

Para participar da pesquisa você e seu responsável devem autorizar a assinar um termo de consentimento. Não haverá nenhum custo para você e sua família, também não terá nenhuma vantagem financeira. Não haverá necessidade de realizar exames extras ou fazer uso de qualquer medicação que não a indicada pelo seu médico. Ao término da pesquisa você continuará acompanhando com seu médico.

Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição ao término da mesma. Seu nome será mantido em sigilo em todas eventuais publicações do projeto.

Sua participação é voluntária e você tem total liberdade de retirar sua participação a qualquer momento, sem qualquer penalização ou comprometimento do acompanhamento médico.

Esse documento está impresso em duas vias, uma cópia será arquivada pelo pesquisador e a outra fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado (a) sobre o estudo “Neuromielite ótica pediátrica em um centro terciário Brasileiro” de forma clara e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento posso solicitar novas informações. Tendo o consentimento do meu responsável á assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma cópia deste termo.

São Paulo-SP, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Contato do pesquisador: Renata Barbosa Paolilo. Endereço: Instituto da Criança - rua Dr Eneias de Carvalho Aguiar, 647, 7º andar; Telefone: (11) 2661-8500; E-mail: renatabpaolilo@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 7585 ou (11) 2661-1548 ou (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) responsável

## Anexo C - Instrumento de pesquisa elaborado na Plataforma RedCap

Confidential

NMOSDped  
Page 1

### Demographic

Record Name	_____
Name of the patient	_____
RGHC	_____
Date of birth	_____
Age in years	_____
Gender	<input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Male
Ethnicity	<input type="radio"/> White <input type="radio"/> Black <input type="radio"/> Mixed <input type="radio"/> Asian <input type="radio"/> Indian <input type="radio"/> Not declared
Peso	_____
Estatura	_____
IMC	_____
Education	<input type="radio"/> ensino fundamental incompleto <input type="radio"/> ensino fundamental completo <input type="radio"/> ensino medio incompleto <input type="radio"/> ensino medio completo <input type="radio"/> ensino superior incompleto <input type="radio"/> ensino superior completo <input type="radio"/> Braille <input type="radio"/> não se aplica <input type="radio"/> não consta
Education if adequate or not	<input type="radio"/> adequate <input type="radio"/> inadequate <input type="radio"/> not declared
Comorbidity	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> autoimmune <input type="radio"/> non-autoimmune <input type="radio"/> not declared



Confidential

NMOSDped  
Page 1**Attack**

Record Name \_\_\_\_\_

Date\_attack \_\_\_\_\_

Clinical syndrome

- NO Bilateral
- NO Unilateral
- LETM
- Mielite curta
- Non-specified myelitis
- AP
- Romboencefalo
- Diencefalica
- Cerebral
- ADEM
- Mielite não especificada
- Mais de uma

Trigger of attack

- no
- infection
- vaccination
- not reported

Which infection \_\_\_\_\_

Which vaccine \_\_\_\_\_

Was treated at attack

- yes
- no
- not reported

Time to start treatment

\_\_\_\_\_  
(days)

Association of acute treatments

- Yes
- No

Treatment at HC

- yes
- no

Was under chronic steroids at attack

- yes
- no
- not reported

Was tapering steroids at attack

- no
- dose < 10mg/day
- dose 10-20mg/day
- dose >20mg/day
- not reported
- (≤ 30 days before attack)

Confidential

NMOSDped  
Page 1

## Antibody

Record Name

\_\_\_\_\_

Date of antibody result

\_\_\_\_\_

Antibody result

- AQP4 positive
- MOG positive
- Double seronegative

AQP4 assay

- CBA
- IFI
- Not reported

AQP4 title

\_\_\_\_\_

MOG title

\_\_\_\_\_

Time (months) for ABs

\_\_\_\_\_

Confidential

NMOSDped  
Page 1

## Serology

---

Record Name \_\_\_\_\_

---

Date of serologyresult \_\_\_\_\_

---

HIV  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

---

VDRL  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

---

HTLV  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

---

Hepatitis B  Negative  
 Positive  
 Immune  
 Not reported  
 Not done

---

Hepatitis C  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

---

Citomegalovirus  Negative  
 Susceptible  
 Immune  
 IgM +  
 Not reported  
 Not done

---

Epstein-Barr virus  Negative  
 Susceptible  
 Immune  
 IgM +  
 Not reported  
 Not done

---

Herpes 1-2  Negative  
 Susceptible  
 Immune  
 IgM +  
 Not reported  
 Not done

Confidential

NMOSDped  
Page 1

## Rheumatology

Record Name \_\_\_\_\_

Date of rheumatology tests results \_\_\_\_\_

FAN  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Fator reumatoide  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-DNA  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-SM  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

ANCA  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-Ro  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-La  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-TPO  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

TRAB  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Anti-tireoglobulina  Negative  
 Positive  
 Not reported  
 Not done

Confidential

NMOSDped  
Page 1

## Cerebrospinal fluid

---

Record Name \_\_\_\_\_

---

Date of CSF result \_\_\_\_\_

---

Was there pleocytosis  Yes  
 No  
 Not Reported  
( $\geq 5$ )

---

Pleocytosis value \_\_\_\_\_

---

Neutrophils in CSF \_\_\_\_\_

---

Eosinofilos \_\_\_\_\_

---

Plasma cell in CSF \_\_\_\_\_

---

Was there high protein in CSF  Yes  
 No  
 Not Reported  
( $> 40$ )

---

CSF protein value \_\_\_\_\_

---

Oligoclonal bands  Positive  
 Negative  
 Not reported  
 Not done

Confidential

NMOSDped  
Page 1

## Neuroimagem

Record Name

PACS

DATA RM

Data primeiro surto

RM inicial

- Yes  
 No

Data último surto

Quantos meses após primeiro surto

Quantos meses após último surto?

RM de fase aguda

- sim  
 não  
(fase aguda:  $\leq 30$  dias)

RM tipo

- crânio  
 coluna cervical  
 coluna torácica  
 coluna lombar  
 coluna total  
 órbita protocolo completo  
 órbita protocolo crânio

RM crânio surgimento de novas lesões T2

- sim  
 não  
 crescimento de lesão  
 redução de lesão  
 primeiro exame

RM crânio nova lesão realce Gd+

- sim  
 não  
 primeiro exame

RM crânio quantidade de novas lesões

Confidential

NMOSEdped  
Page 1**Long-term treatment**

Record Name \_\_\_\_\_

Is this the current therapy

- Yes  
 Not anymore

Long-term treatment

- aza  
 mcf  
 rtf  
 mtx  
 other

Other Long-term treatment specify \_\_\_\_\_

Date start long-term drug \_\_\_\_\_

Date termination long-term drug \_\_\_\_\_

Adverse effect long-term drug

- Allergic  
 Severe infection  
 Liver alterations  
 Lympho < 500  
 Hypogama < 600  
 GI symptoms  
 Other adverse effect  
 No adverse effect

Other adverse effect \_\_\_\_\_

Date of adverse effect \_\_\_\_\_

Duration of treatment in years \_\_\_\_\_

Number of attacks with this treatment \_\_\_\_\_

ARR treatment \_\_\_\_\_

Discontinuation

- attack  
 adverse effect  
 pregnancy  
 other

Discontinuation reason \_\_\_\_\_

## Anexo D – Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDS)

### EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Escala Expandida do Estado de Incapacidade da Esclerose Múltipla.

Escore	Características
0	Exame neurológico normal (todos SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).
4.0	Deambulação plena, até 500 metros sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1).
4.5	Deambulação plena, até 300 metros sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1SF grau 4, outros 0 ou 1).
5.0	Deambulação até 200 metros sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0).
5.5	Deambulação até 100 metros sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0).
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus pior ou igual ao 3).
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus pior ou igual ao 3).
7.0	Não anda 5 metros mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF pior ou igual ao 4 ou SF piramidal grau 5 isoladamente).
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalente são combinações de vários SF grau pior ou igual ao 4).
8.0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos membros superiores (equivalentes são combinações de vários SF pior ou igual ao grau 4).
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos membros superiores (equivalentes são combinações de vários SF pior ou igual ao grau 4).
9.0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF pior ou igual ao grau 4).
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF pior ou igual ao grau 4).
10	Morte por esclerose múltipla.

FONTE: Adaptado de Kurtzke JF, 1983.

Legenda: SF: sistema funcional.



**Anexo E - Acuidade Visual conforme classificação de Wingerchuk****Escala de acuidade visual ordinal**

AV normal	0
AV Escotoma e AV > 20/30	1
AV 20/30-20/59	2
AV 20/60-20/199	3
AV 20/200-20/800	4
CD	5
PL	6
SPL	7
Desconhecido	8

FONTE: Adaptado de Wingerchuk *et al.*, 1999(Wingerchuk, Hogancamp et al. 1999)

Legenda: AV: acuidade visual; CD: conta dedos; PL: percepção luminosa; SPL: sem percepção luminosa

**Anexo F - Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução (LogMAR)**

---

LogMAR	0	0,1	0,22	0,3	0,4	0,52	0,7	1	1,3	1,7	2
--------	---	-----	------	-----	-----	------	-----	---	-----	-----	---

---

Snellen	20/20	20/25	20/30	20/40	20/50	20/60	20/100	20/200	20/400	20/800
---------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------

---

Fonte: adaptado de Salles, 2019(Salles 2019)

## Anexo G - Questionário semiestruturado

Confidential

NMOSDped  
Page 1

### Questionnaire

Record Name	<input type="text"/>
Data questionário	<input type="text"/>
Nome da doença	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Outro nome doença	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Teve outro diagnóstico	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Acertou pelo menos 1 sintoma da doença	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Sabe procurar a emergência se surto	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Acha o remédio bom para doença	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Sabe os efeitos colaterais do tratamento	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Está satisfeito com tratamento	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Quantas vezes por ano vê o médico	<input type="radio"/> um <input type="radio"/> dois <input type="radio"/> três <input type="radio"/> quatro <input type="radio"/> cinco <input type="radio"/> seis <input type="radio"/> sete <input type="radio"/> oito <input type="radio"/> nove <input type="radio"/> dez
Gostaria de ver mais o médico	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Quanto tempo demora para chegar na consulta	<input type="radio"/> < 1 hora <input type="radio"/> 1-3 horas <input type="radio"/> 3-5 horas <input type="radio"/> 5-7 horas <input type="radio"/> 7-9 horas <input type="radio"/> >10 horas

## Anexo H - PedsQL™

Nº de identificação \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

**RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)****INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais você pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos **quanta dificuldade você tem tido** com cada uma destas coisas durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS** fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de uma quadra	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não querem ser minhas amigas	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade conseguem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar as tarefas da escola	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL<sup>TM</sup>

## Questionário

### pediátrico sobre qualidade de vida

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

#### RELATO DOS PAIS sobre O FILHO / A FILHA (8 a 12 anos)

#### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele / ela **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele / ela	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADES SOCIAIS (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas (esquecer o que aprendeu, esquecer de fazer as tarefas escolares, etc.)	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

### RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)

#### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais você pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos **quanta dificuldade você tem tido** com cada uma destas coisas durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS** fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.



PedsQL 2

Durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de uma quadra	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros adolescentes não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Os outros adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros adolescentes da minha idade conseguem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar outros adolescentes	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar as tarefas da escola	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

### RELATO DOS PAIS sobre O FILHO / A FILHA (13 a 18 anos)

#### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha** apresentou **dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele / ela **quase** nunca tem dificuldade com isso
- 2** se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele / ela **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

*Durante o ÚLTIMO MÊS, o seu filho / a sua filha apresentou **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?*

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>ASPECTO EMOCIONAL (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele / ela	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADES SOCIAIS (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros adolescentes não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. Os outros adolescentes implicarem com seu filho / sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outros adolescentes da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar o ritmo dos outros adolescentes	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldades...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas (esquecer o que aprendeu, esquecer de fazer as tarefas escolares, etc.)	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionário sobre qualidade de vida para jovens adultos

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

### RELATÓRIO DO JOVEM ADULTO (18 a 25 anos)

#### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais você pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos **quanta dificuldade você tem tido** com cada uma destas coisas durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS** fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante os **ÚLTIMOS 30 DIAS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de uma quadra	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor.	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros jovens.	0	1	2	3	4
2. Os outros jovens não querem ser meus amigos.	0	1	2	3	4
3. Os outros jovens implicam comigo.	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros jovens da minha idade fazem.	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar outros adolescentes	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEU TRABALHO/MEUS ESTUDOS (dificuldade com...)</b>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção no trabalho ou na aula.	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar o meu trabalho ou meus estudos.	0	1	2	3	4
4. Eu falto ao trabalho ou à aula por não estar me sentindo bem.	0	1	2	3	4
5. Eu falto ao trabalho ou à aula para ir ao médico ou ao hospital.	0	1	2	3	4

Nº de identificação \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# PedsQL<sup>TM</sup>

## Questionário sobre qualidade de vida para jovens adultos

Version 4.0 - Portuguese (Brazil)

### RELATO DOS PAIS sobre O JOVEM ADULTO / A JOVEM ADULTA (18 a 25 anos)

#### INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha** tem **tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele / ela **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

**Durante o ÚLTIMO MÊS, o seu filho / a sua filha tem tido *dificuldade* com cada uma das coisas abaixo?**

<b>CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade com...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>CAPACIDADE EMOCIONAL (dificuldade com...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele / ela	0	1	2	3	4

<b>ATIVIDADES SOCIAIS (dificuldade com...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Conviver com outros jovens adultos	0	1	2	3	4
2. Os outros jovens adultos não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. Os outros jovens adultos implicarem com ele / ela	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outros jovens adultos da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar o ritmo dos outros jovens adultos	0	1	2	3	4

<b>TRABALHO/ESTUDOS (dificuldade com...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Muitas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Prestar atenção no trabalho ou na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer coisas	0	1	2	3	4
3. Ter dificuldade para acompanhar o trabalho ou os estudos	0	1	2	3	4
4. Faltar ao trabalho ou à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar ao trabalho ou à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

## Anexo I - Autorização PedsQL™



### SPECIAL TERMS

These User License Agreement Special Terms ("Special Terms") are issued between Mapi Research Trust ("MRT") and Renata Paolillo ("User").

These Special Terms are in addition to any and all previous Special Terms under the User License Agreement General Terms.

These Special Terms include the terms and conditions of the User License Agreement General Terms, which are hereby incorporated by this reference as though the same was set forth in its entirety and shall be effective as of the Special Terms Effective Date set forth herein.

All capitalized terms which are not defined herein shall have the same meanings as set forth in the User License Agreement General Terms.

These Special Terms, including all attachments and the User License Agreement General Terms contain the entire understanding of the Parties with respect to the subject matter herein and supersedes all previous agreements and undertakings with respect thereto. If the terms and conditions of these Special Terms or any attachment conflict with the terms and conditions of the User License Agreement General Terms, the terms and conditions of the User License Agreement General Terms will control, unless these Special Terms specifically acknowledge the conflict and expressly states that the conflicting term or provision found in these Special Terms control for these Special Terms only. These Special Terms may be modified only by written agreement signed by the Parties.

#### 1. User information

User name	Renata Paolillo
Category of User	Student
User address	Rua Bela Cintra 1744 Neurology Department São Paulo 01415000 Brazil
User VAT number	
User email	renatabpaolillo@gmail.com
User phone	+5511982779187
Billing Address	Rua Bela Cintra 1744 Neurology Department São Paulo 01415000 Brazil


#### 2. General information

Effective Date	Date of acceptance of these Special Terms by the User
Expiration Date ("Term")	Upon completion of the Stated Purpose
Name of User's contact in charge of the request	Renata Paolillo


#### 3. Identification of the COA

© Mapi Research Trust, 2020. The unauthorized modification, reproduction and use of any portion of this document is prohibited.



**Anexo J - Anuência da Divisão de Laboratório Central**

**Instituto Central**  
Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255  
CEP 05403-900 - São Paulo - Brasil



CEP – 036/2017

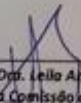
São Paulo, 10 de Abril de 2017

**DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA**

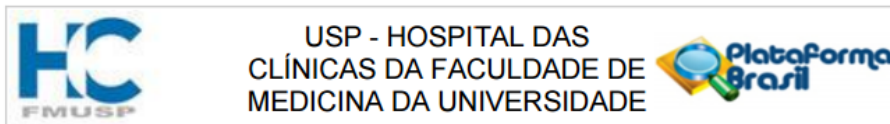
Informamos que do ponto de vista operacional é factível a realização dos exames laboratoriais do projeto intitulado **"Neuromielite óptica pediátrica em um centro terciário brasileiro"** tendo como Pesquisadores Prof. Dr. Douglas Kazutoshi Sato e Renata Barbosa Paolilo, lotados no Departamento de Neurologia.

- ✚ FAN
- ✚ Fator reumatoide
- ✚ Anti-DNA
- ✚ Anti-SM
- ✚ ANCA
- ✚ antiRo
- ✚ anti La
- ✚ anti TPO
- ✚ TRAB
- ✚ Anti-tireoglobulina
- ✚ Sorologias – HIV, Hepatite C, Hepatite B, Citomegalovirus, Epstein-bar, Toxoplasmose, Rubéola, Herpes simples
- ✚ Análise de líquor (quimio citológico e eletroforese de proteínas)
- ✚ Total de Pacientes: 20 pacientes
- ✚ Periodicidade das determinações: Apenas 1 vez
- ✚ Duração total do projeto: 02 anos

DE ACORDO,

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Leila Antonangelo  
Coordenadora da Comissão de Ensino e Pesquisa  
Divisão de Laboratório Central - HCFMUSP

## Anexo K - Anuência da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)



Porto Alegre, 5 de Maio de 2017.

À Comissão de Ética em Pesquisa

Prezados Senhores:

Venho pela presente, informar que, conforme solicitado por esta comissão (CAAE: 64539717.5.0000.0068), foi incluída a instituição Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS como co-participante da pesquisa “NEUROMIELITE OTICA PEDIÁTRICA EM PACIENTES DE UM CENTRO TERCIÁRIO BRASILEIRO”. A análise laboratorial dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG ocorrerá por meio da técnica de célula transfectada no laboratório de Biologia Celular e Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas localizado nas dependências do Hospital São Lucas da PUCRS.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Douglas Kazutoshi Sato', written over a horizontal line.

Dr. Douglas Kazutoshi Sato

## Anexo L - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** NEUROMIELITE OTICA PEDIÁTRICA EM PACIENTES DE UM CENTRO TERCIÁRIO BRASILEIRO

**Pesquisador:** Douglas Kazutoshi Sato

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 64539717.5.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.226.534

#### Apresentação do Projeto:

Estudo observacional, prospectivo, não-intervencionista em que sujeitos acompanhados no serviço de neuroimunologia do Instituto da Criança e Instituto Central a partir de janeiro de 2005, com suspeita diagnóstica de NEUROMIELITE ÓPTICA PEDIÁTRICA (NMOSD), serão observados e seus exames de rotina avaliados .

#### Objetivo da Pesquisa:

Descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes pediátricos com NMOSD.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ausência de riscos relacionados à pesquisa. Os riscos são decorrentes da doença de base, considerando que não serão realizados exames invasivos ou agendados retornos além do que já é prevista na rotina destes casos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema do estudo é pertinente e o estudo está adequadamente desenhado para a proposta.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está claro, seguindo as recomendações feitas no parecer anterior.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## Anexo M - Anuência do Instituto da Criança do HCFMUSP





### DECLARAÇÃO


Declaro, para os devidos fins, que o Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo está ciente e de acordo com o Projeto de Pesquisa intitulado: **“Neuromielite Optica Pediátrica em um Centro Terciário Brasileiro”**, de Prof. Dr. Douglas Kazutoshi Sato, Prof. Dr. Dagoberto Callegaro e colaboração Prof. Dr. José Albino da Paz e Dra. Renata Barbosa Paolilo.


Este projeto de pesquisa trata-se de um estudo observacional, prospectivo e não-intervencionista e tem como objetivo descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes com NMOSD utilizando os novos critérios diagnósticos pacientes cujos sintomas iniciaram com idade igual ou inferior a dezoito anos, acompanhados no Serviço de Neuroimunologia do Instituto da Criança HCFMUSP e Instituto Central.

São Paulo, 7 de fevereiro de 2017.

  
Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella  
Responsável pela Unidade de  
Neurologia Pediátrica  
ICr-HCFMUSP

  
Profa. Dra. Sônia Regina Testa Ramos  
Coordenadora  
Comissão de Pesquisa e Ética  
Departamento de Pediatria da FMUSP

  
Prof. Uenis Tãnauri  
Presidente CPE  
Departamento de  
Pediatria FMUSP

  
Profa. Sandra J.F.E. Grisi  
Chefe do Departamento de  
Pediatria da FMUSP

## 8 Referências

Abboud, H., A. Salazar-Camelo, N. George, S. M. Planchon, M. Matiello, M. A. Mealy, A. Goodman and G.-J. F. N. I. C. Consortium (2021). "Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders." J Neurol **5**.

Absoud, M., M. Lim, R. Appleton, A. Jacob, J. Kitley, M. I. Leite, M. G. Pike, A. Vincent, E. Wassmer, P. Waters, M. Woodhall, C. Hemingway and J. Palace (2015). "Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**: 470–472.

Akaishi, T., T. Takahashi, I. Nakashima, M. Abe, T. Ishii, M. Aoki and K. Fujihara (2020). "Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis T optica spectrum disorders (NMOSD)." Journal of the Neurological Sciences **410**.

Alvarenga, M. P., O. Fernandez, L. Leyva, L. Campanella, C. F. Vasconcelos, M. Alvarenga and R. M. Papais Alvarenga (2017). "The HLA DRB1\*03:01 allele is associated with NMO regardless of the NMO-IgG status in Brazilian patients from Rio de Janeiro." J Neuroimmunol **310**: 1-7.

Ayzenberg, I., D. Richter, E. Henke, S. Asseger, F. Paul, C. Trebst, M. W. Hümmert, J. Havla, T. Kümpfel, M. Ringelstein, O. Aktas, B. Wildemann, S. Jarius, V. Häußler, J.-P. Stellmann, M. Senel, L. Klotz, H. L. Pellkofer, M. S. Weber, M. Pawlitzki, P. S. Rommer, A. Berthele, K.-D. Wernecke, K. Hellwig, R. Gold and I. Kleiter (2021). "Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation **8**(3).

Baghbanian, S. M., M. A. Sahraian, A. N. Moghadasi and N. Asgari (2019). "Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder A Case Series from Iran." Iran J Child Neurol **13**: 99-104.

Banwell, B., S. Tenenbaum, V. A. Lennon, E. Ursell, J. Kennedy, A. Bar-Or, B. G. Weinshenker, C. F. Lucchinetti and S. J. Pittock (2008). "Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders." Neurology **70**: 344–352.

Beekman, J., A. Keisler, O. Pedraza, M. Haramura, A. Gianella-Borradori, E. Katz, J. N. Ratchford, G. Barron, L. J. Cook, J. M. Behne, T. F. Blaschke, T. J. Smith and M. R. Yeaman (2019). "Neuromyelitis optica spectrum disorder. Patient experience and quality of life." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation **6**(4).

Beres, S. J., J. Graves and E. Waubant (2014). "Rituximab use in pediatric central demyelinating disease." Pediatr Neurol **51**(1): 114-118.

Boesen, M. S., M. Magyari, A. P. Born and L. C. Thygesen (2018). "Pediatric acquired demyelinating syndromes: a nationwide validation study of the Danish National Patient Register." Clin Epidemiol **10**: 391-399.

Borisow, N., I. Kleiter, A. Gahlen, K. Fischer, K. D. Wernecke, F. Pache, K. Ruprecht, J. Havla, M. Krumbholz, T. Kumpfel, O. Aktas, M. Ringelstein, C. Geis, C. Kleinschnitz, A. Berthele, B. Hemmer, K. Angstwurm, R. Weissert, J. P. Stellmann, S. Schuster, M. Stangel, F. Lauda, H. Tumani, C. Mayer, L. Zeltner, U. Ziemann, R. A. Linker, M. Schwab, M. Marziniak, F. Then Bergh, U. Hofstadt-van Oy, O. Neuhaus, A. Winkelmann, W. Marouf, L. Ruckriem, J. Faiss, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, C. Trebst, K. Hellwig and Nemos (2017). "Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders." Mult Scler **23**(8): 1092-1103.

Bruijstems, A. L., C. Lechner, L. Flet-Berliac, K. Deiva, R. F. Neuteboom, C. Hemingway, E. Wassmer, E. U. p. M. consortium, M. Baumann, F. Bartels, C. Finke, C. Adamsbaum, Y. Hachohen and K. Rostasy (2020). "E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders." Eur J Paediatr Neurol **29**: 2-13.

Bulut, E., J. Karakaya, S. Salama, M. Levy, T. Huisman and I. Izbudak (2019). "Brain MRI Findings in Pediatric-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Challenges in Differentiation from Acute Disseminated Encephalomyelitis." AJNR Am J Neuroradiol **40**(4): 726-731.

Camera, V., S. Messina, K. T. Elhadd, J. Sanpera-Iglesias, R. Mariano, Y. Hachohen, R. Dobson, S. Meletti, E. Wassmer, M. J. Lim, S. Huda, C. Hemingway, M. I. Leite, S. Ramdas and J. Palace (2021). "Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders." J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Carnero Contentti, E., J. I. Rojas, E. Cristiano, V. D. Marques, J. Flores-Rivera, M. Lana-Peixoto, C. Navas, R. Papais-Alvarenga, D. K. Sato, I. Soto de Castillo and J. Correale (2020). "Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice." Mult Scler Relat Disord **45**: 102428.

Chitnis, T., J. Graves, B. Weinstock-Guttman, A. Belman, C. Olsen, M. Misra, G. Aaen, L. Benson, M. Candee, M. Gorman, B. Greenberg, L. Krupp, T. Lotze, S. Mar, J. Ness, J. Rose, J. Rubin, T. Schreiner, J. Tillema, A. Waldman, M. Rodriguez, C. Casper, E. Waubant and U. S. N. o. P. M. Centers (2016). "Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS." Ann Clin Transl Neurol **3**(12): 897-907.

Chitnis, T., J. Ness, L. Krupp, E. Waubant, T. Hunt, C. S. Olsen, M. Rodriguez, T. Lotze, M. Gorman, L. Benson, A. Belman, B. Weinstock-Guttman, G. Aaen, J. Graves, M. Patterson, J. W. Rose and T. C. Casper (2016). "Clinical features of neuromyelitis optica in children." Neurology **86**: 245-252.

Chitnis, T., J. Ness, L. Krupp, E. Waubant, T. Hunt, C. S. Olsen, M. Rodriguez, T. Lotze, M. Gorman, L. Benson, A. Belman, B. Weinstock-Guttman, G. Aaen, J. Graves, M. Patterson, J. W. Rose and T. C. Casper (2016). "Clinical features of neuromyelitis optica in children - US Network of Pediatric MS Centers report." Neurology **86**: 245–252.

Ciccarelli, O., J. A. Cohen, S. C. Reingold, B. G. Weinshenker, M. P. Amato, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, B. Becher, F. Bethoux, A. Brandt, W. Brownlee, P. Calabresi, J. Chatway, C. Chien, T. Chitnis, O. Ciccarelli, J. Cohen, G. Comi, J. Correale, J. De Sèze, N. De Stefano, F. Fazekas, E. Flanagan, M. Freedman, K. Fujihara, S. Galetta, M. Goldman, B. Greenberg, H.-P. Hartung, B. Hemmer, A. Henning, I. Izbudak, L. Kappos, H. Lassmann, C. Laule, M. Levy, F. Lublin, C. Lucchinetti, C. Lukas, R. A. Marrie, A. Miller, D. Miller, X. Montalban, E. Mowry, S. Ourselin, F. Paul, D. Pelletier, J.-P. Ranjeva, D. Reich, S. Reingold, M. A. Rocca, A. Rovira, R. Schlaerger, P. Soelberg Sorensen, M. Sormani, O. Stuve, A. Thompson, M. Tintoré, A. Traboulsee, B. Trapp, M. Trojano, B. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B. Weinshenker, C. G. Wheeler-Kingshott and J. Xu (2019). "Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders." The Lancet Neurology **18**(2): 185-197.

Clarke, L., S. Arnett, K. Lilley, J. Liao, S. Bhuta and S. A. Broadley (2021). "Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder." Clin Exp Immunol **00**: 1–14.

Collongues, N., R. Marignier, H. Ze'phir, C. Papeix, B. Fontaine, F. Blanc, D. Rodriguez, M. Fleury, S. Vukusic, J. Pelletier, B. Audoin, E. Thouvenot, W. Camu, B. Barroso, A. Ruet, B. Brochet, P. Vermersch, C. Confavreux and J. Seze (2010). "Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset." Neurology **75**: 1084–1088.

Contentti, E. C. and J. Correale (2021). "Spinal cord and brain MRI should be routinely performed during follow-up in patients with NMOSD – Yes." Mult Scler **27**(1): 13-15.

Cree, B. A. C., J. L. Bennett, H. J. Kim, B. G. Weinshenker, S. J. Pittock, D. M. Wingerchuk, K. Fujihara, F. Paul, G. R. Cutter, R. Marignier, A. J. Green, O. Aktas, H.-P. Hartung, F. D. Lublin, J. Drappa, G. Barron, S. Madani, J. N. Ratchford, D. She, D. Cimborra and E. Katz (2019). "Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial." The Lancet **394**(10206): 1352-1363.

Dahan, A., F. Brilot, R. Leventer, A. J. Kornberg, R. C. Dale and E. M. Yiu (2020). "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-Aquaporin 4 Channel Immunoglobulin in an Australian Pediatric Demyelination Cohort." J Child Neurol **35**(4): 291-296.

Dale, R. C., F. Brilot, L. V. Duffy, M. Twilt, A. T. Waldman, S. Narula, E. Muscal, K. Deiva, E. Andersen, M. R. Eyre, D. Eleftheriou, P. A. Brogan, R. Kneen, G. Alper, B. Anlar, E. Wassmer, K. Heineman, C. Hemingway, C. J. Riney, A.

Kornberg, M. Tardieu, A. Stocco, B. Banwell, M. P. Gorman, S. M. Benseler and M. Lim (2014). "Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease." Neurology **8**(83): 142-150.

Damato, V., A. Evoli and R. Iorio (2016). "Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Neurol **73**(11): 1342-1348.

Deiva, K., A. Cobo-Calvo, H. Maurey, A. De Chalus, E. Yazbeck, B. Husson, S. Vukusic, C. Serguerra, P. Horellou, R. Marignier and C. Kidbiosep (2020). "Risk factors for academic difficulties in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated acute demyelinating syndromes." Dev Med Child Neurol **62**(9): 1075-1081.

Duncan, M., S. Carroll, R. Cockburn, C. Johnston, H. Bullock, S. Mitchell and C. Hemingway (2020). "Psychosocial impact of paediatric demyelinating disorders: a scoping review." Dev Med Child Neurol **62**(11): 1250-1258.

Espiritu, A. I. and P. M. D. Pasco (2019). "Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis." Mult Scler Relat Disord **33**: 22-32.

Estrada, K., C. W. Whelan, F. Zhao, P. Bronson, R. E. Handsaker, C. Sun, J. P. Carulli, T. Harris, R. M. Ransohoff, S. A. McCarroll, A. G. Day-Williams, B. M. Greenberg and D. G. MacArthur (2018). "A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica." Nat Commun **9**(1): 1929.

Eyre, M., Y. Hachohen, C. Barton, C. Hemingway and M. Lim (2018). "Therapeutic plasma exchange in paediatric neurology: a critical review and proposed treatment algorithm." Dev Med Child Neurol **60**(8): 765-779.

Fadda, G., T. Armangue, Y. Hachohen, T. Chitnis and B. Banwell (2021). "Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care." Lancet Neurol **20**: 136-149.

Flanagan, E. P., B. G. Weinshenker, K. N. Krecke and S. J. Pittock (2015). "Asymptomatic myelitis in neuromyelitis optica and autoimmune aquaporin-4 channelopathy." Neurol Clin Pract **5**(2): 175-177.

Florea, A., H. Maurey, M. Le Sauter, C. Bellesme, C. Sevin and K. Deiva (2020). "Fatigue, depression, and quality of life in children with multiple sclerosis: a comparative study with other demyelinating diseases." Dev Med Child Neurol **62**(2): 241-244.

Fragomeni, M. O., D. B. Bichuetti and E. M. L. Oliveira (2018). "Pediatric-onset multiple sclerosis in Brazilian patients: Clinical features, treatment response and comparison to pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders." Mult Scler Relat Disord **25**: 138-142.



- Fragoso, Y. D., M. L. Ferreira, E. M. Oliveira, R. B. Domingues, T. A. Ribeiro, J. B. Brooks, R. Claudino, J. M. Netto, S. Gomes, T. Adoni, D. S. Carneiro, D. R. Fonseca, M. O. Fragomeni, F. T. Oliveira, C. L. Oliveira, P. C. Saldanha and J. M. Souza (2014). "Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence." *Pediatr Neurol* **50**(1): 66-68.
- Fragoso, Y. D., N. A. C. Sousa, T. Saad, S. V. Alves-Leon, M. L. V. Pimentel, M. V. M. Goncalves, C. V. Stella, D. S. Diniz, G. C. Santos, S. Gomes, T. Adoni, A. Anacleto, R. Claudino, F. R. Malfetano, T. C. D. Winckler, A. Damasceno, A. C. B. Eboni, J. G. D. Farinhas and R. S. S. Mota (2019). "Clinical Characteristics of Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Early Onset." *J Child Neurol* **34**(9): 487-490.
- Fujihara, K. and L. J. Cook (2020). "Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics." *Curr Opin Neurol* **33**(3): 300-308.
- Furman, C. S., D. A. Gorelick-Feldman, K. G. Davidson, T. Yasumura, J. D. Neely, P. Agre and J. E. Rash (2003). "Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms." *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**(23): 13609-13614.
- Gise, R. A. and G. Heidary (2020). "Update on Pediatric Optic Neuritis." *Curr Neurol Neurosci Rep* **20**(3): 4.
- Gombolay, G. Y. and T. Chitnis (2018). "Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders." *Curr Treat Options Neurol* **20**(6): 19.
- Gomes, A., M. S. Pitombeira, D. K. Sato, D. Callegaro and S. L. Apostolos-Pereira (2021). "Long-term safety of azathioprine for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders." *Arq Neuropsiquiatr* **79**(3): 229-232.
- Hacohen, Y., M. Absoud, M. Woodhall, C. Cummins, C. G. De Goede, C. Hemingway, P. E. Jardine, R. Kneen, M. G. Pike, W. P. Whitehouse, E. Wassmer, P. Waters, A. Vincent, M. Lim, Uk and C. N. S. I. D. W. G. Ireland Childhood (2014). "Autoantibody biomarkers in childhood-acquired demyelinating syndromes: results from a national surveillance cohort." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**(4): 456-461.
- Hacohen, Y., K. Mankad, W. K. Chong, F. Barkhof, A. Vincent, M. Lim, E. Wassmer, O. Ciccarelli and C. Hemingway (2017). "Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children." *Neurology* **89**: 1-10.
- Haji Molla Rabi, S., S. Shahmirzaei, M. A. Sahraian, R. S. Kazemi Mozdabadi, H. Rezaei Aliabadi, M. R. Gheini, F. Majidi and A. Naser Moghadasi (2021). "Sleep disorders as a possible predisposing attack factor in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A case-control study." *Clin Neurol Neurosurg* **204**: 106606.
- Harris, P. A., R. Taylor, B. L. Minor, V. Elliott, M. Fernandez, L. O'Neal, L. McLeod, G. Delacqua, F. Delacqua, J. Kirby and S. N. Duda (2019). "The

REDCap consortium: Building an international community of software partners." J Biomed Inform **95**(103208).

Harris, P. A., R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez and C. J.G. (2009). "Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support." J Biomed Inform **42**(2): 377-381.

Holroyd, K. B., G. S. Manzano and M. Levy (2020). "Update on neuromyelitis optica spectrum disorder." Current Opinion in Ophthalmology **Publish Ahead of Print**.

Hor, J. Y., N. Asgari, I. Nakashima, S. A. Broadley, M. I. Leite, N. Kissani, A. Jacob, R. Marignier, B. G. Weinshenker, F. Paul, S. J. Pittock, J. Palace, D. M. Wingerchuk, J. M. Behne, M. R. Yeaman and K. Fujihara (2020). "Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide." Front Neurol **11**: 501.

Huppke, P., M. Blüthner, O. Bauer, W. Stark, K. Reinhardt, B. Huppke and J. Gärtner (2010). "Neuromyelitis optica and NMO-IgG in European pediatric patients." Neurology **9**(75).

Iorio, R. and C. Papi (2021). "Neuromyelitis optica, aquaporin-4 antibodies, and neuroendocrine disorders." Handb Clin Neurol **181**: 173-186.

Jarius, S., F. Paul, D. Franciotta, K. Ruprecht, M. Ringelstein, R. Bergamaschi, P. Rommer, I. Kleiter, O. Stich, R. Reuss, S. Rauer, U. K. Zettl, K. P. Wandinger, A. Melms, O. Aktas, W. Kristoferitsch and B. Wildemann (2011). "Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures." J Neurol Sci **306**(1-2): 82-90.

Jarius, S., F. Paul, B. G. Weinshenker, M. Levy, H. J. Kim and B. Wildemann (2020). "Neuromyelitis optica." Nat Rev Dis Primers **22**(6): 85.

Jarius, S. and B. Wildemann (2012). "The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation." J Neurol **259**(7): 1354-1357.

Jarius, S. and B. Wildemann (2013). "The history of neuromyelitis optica." J Neuroinflammation **10**: 8.

Juenger, V., G. Cooper, C. Chien, M. Chikermane, F. C. Oertel, H. Zimmermann, K. Ruprecht, S. Jarius, N. Siebert, J. Kuchling, A. Papadopoulou, S. Asseyer, Bellmann-Strobl, F. Paul, A. U. Brandt and M. Scheel (2020). "Optic chiasm measurements may be useful markers of anterior optic pathway degeneration in neuromyelitis optica spectrum disorders." European Radiology.

Juryńczyk, M., S. Messina and J. Palace (2021). "Spinal cord and brain MRI should be routinely performed during follow-up in patients with NMOSD – No." Mult Scler **27**: 15–16.

- Kanamori, Y., I. Nakashima, Y. Takai, S. Nishiyama, H. Kuroda, T. Takahashi, C. Kanaoka-Suzuki, T. Misu, K. Fujihara and Y. Itoyama (2011). "Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life. A cross-sectional study." Neurology **77**: 652-658.
- Kay, C. S. K., R. H. Scola, R. C. Arndt, P. J. Lorenzoni and L. C. Werneck (2019). "HLA-alleles class I and II associated with genetic susceptibility to neuromyelitis optica in Brazilian patients." Arq Neuropsiquiatr **77**(4): 239-247.
- Kim, H. J., F. Paul, M. A. Lana-Peixoto, S. Tenenbaum, N. Asgari, J. Palace, E. C. Klawiter, D. K. Sato, J. Seze, J. Wuerfel, B. L. Banwell, P. Villoslada, A. Saiz, K. Fujihara and S. J. Kim (2015). "MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder." Neurology **84**: 1165–1173.
- Kim, S. H., S. Y. Huh, J. W. Hyun, I. H. Jeong, S. H. Lee, A. Joung and H. J. Kim (2014). "A longitudinal brain magnetic resonance imaging study of neuromyelitis optica spectrum disorder." PLoS One **9**(9): e108320.
- Kim, S. H., J. W. Hyun, A. Joung, S. H. Lee and H. J. Kim (2016). "Occurrence of Asymptomatic Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder-Typical Brain Lesions during an Attack of Optic Neuritis or Myelitis." PLoS One **11**(12): e0167783.
- Kim, S. H., M. A. Mealy, M. Levy, F. Schmidt, K. Ruprecht, F. Paul, M. Ringelstein, O. Aktas, H. P. Hartung, N. Asgari, J. L. Tsz-Ching, S. Siritho, N. Prayoonwivat, H. J. Shin, J. W. Hyun, M. Han, M. I. Leite, J. Palace and H. J. Kim (2018). "Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder." Neurology **91**(22): e2089-e2099.
- Klatchoian, D. A., C. A. Len, M. T. Terreri, M. Silva, C. Itamoto, R. M. Ciconelli, J. W. Varni and M. O. Hilario (2008). "Quality of life of children and adolescents from Sao Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales." J Pediatr (Rio J) **84**(4): 308-315.
- Krupp, L. B., M. Tardieu, M. P. Amato, B. Banwell, T. Chitnis, R. C. Dale, A. Ghezzi, R. Hintzen, A. Kornberg, D. Pohl, K. Rostasy, S. Tenenbaum, E. Wassmer and G. International Pediatric Multiple Sclerosis Study (2013). "International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions." Mult Scler **19**(10): 1261-1267.
- Kunchok, A., J. J. Chen, A. McKeon, J. R. Mills, E. P. Flanagan and S. J. Pittock (2020). "Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients." JAMA Neurol **77**: 257-259.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**: 1444-1452.
- Lana- Peixoto, M. A. (2008). "Devic's neuromyelitis optica: a critical review." Arq Neuropsiquiatr **66**(1): 120-138.

Lana-Peixoto, M. A., N. C. Talim, D. Pedrosa, J. M. Macedo and J. Santiago-Amaral (2021). "Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil." Mult Scler Relat Disord **50**: 102807.

Lechner, C., M. Baumann, E. M. Hennes, K. Schanda, K. Marquard, M. Karenfort, S. Leiz, D. Pohl, S. Venkateswaran, M. Pritsch, J. Koch, M. Schimmel, M. Hausler, A. Klein, A. Blaschek, C. Thiels, T. Lucke, U. Gruber-Sedlmayr, B. Kornek, A. Hahn, F. Leyboldt, T. Sandrieser, H. Gallwitz, J. Stoffels, C. Korenke, M. Reindl and K. Rostasy (2016). "Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **87**(8): 897-905.

Lechner, C., M. Breu, E. M. Wendel, B. Kornek, K. Schanda, M. Baumann, M. Reindl and K. Rostasy (2020). "Epidemiology of Pediatric NMOSD in Germany and Austria." Front Neurol **11**: 415.

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

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

Longoni, G., B. Banwell, M. Filippi and E. A. Yeh (2014). "Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: Preliminary results in 5 children." Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm **1**(4): e46.

Lotze, T. E., J. L. Northrop, G. J. Hutton, B. Ross, J. S. Schiffman and J. V. Hunter (2008). "Spectrum of pediatric neuromyelitis optica." Pediatrics **122**(5): e1039-1047.

Marignier, R., Y. Hachohen, A. Cobo-Calvo, A.-K. Pröbstel, O. Aktas, H. Alexopoulos, M.-P. Amato, N. Asgari, B. Banwell, J. Bennett, F. Brilot, M. Capobianco, T. Chitnis, O. Ciccarelli, K. Deiva, J. De Sèze, K. Fujihara, A. Jacob, H. J. Kim, I. Kleiter, H. Lassmann, M.-I. Leite, C. Lington, E. Meinl, J. Palace, F. Paul, A. Petzold, S. Pittock, M. Reindl, D. K. Sato, K. Selmaj, A. Siva, B. Stankoff, M. Tintore, A. Traboulsee, P. Waters, E. Waubant, B. Weinshenker, T. Derfuss, S. Vukusic and B. Hemmer (2021). "Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease." The Lancet Neurology **20**(9): 762-772.

McKeon, A., V. A. Lennon, T. Lotze, S. Tenenbaum, J. M. Ness, M. Rensel, N. L. Kuntz, J. P. Fryer, H. Homburger, J. Hunter, B. G. Weinshenker, K. Krecke, C. F. Lucchinetti and S. J. Pittock (2008). "CNS aquaporin-4 autoimmunity in children." Neurology **71**: 93-100.

McKeon, A., V. A. Lennon, T. Lotze, S. Tenenbaum, J. M. Ness, M. Rensel, N. L. Kuntz, J. P. Fryer, H. Homburger, J. Hunter, B. G. Weinshenker, K. Krecke, C. F.

Lucchinetti and S. J. Pittock (2008). "CNS aquaporin-4 autoimmunity in children." Neurology **71**: 93–100.

Mealy, M. A., L. J. Cook, F. Pache, D. L. Velez, N. Borisow, D. Becker, J. A. J. Arango, F. Paul and M. Levy (2018). "Vaccines and the association with relapses in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder." Mult Scler Relat Disord **23**: 78-82.

Mealy, M. A., D. M. Wingerchuk, J. Palace, B. M. Greenberg and M. Levy (2014). "Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy." JAMA Neurol **71**(3): 324-330.

Mori, M., S. Kuwabara and F. Paul (2018). "Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders." J Neurol Neurosurg Psychiatry **89**(6): 555-556.

Palace, J., D.-Y. Lin, D. Zeng, M. Majed, L. Elson, S. Hamid, S. Messina, T. Misu, J. Sagen, D. Whittam, Y. Takai, M. I. Leite, B. Weinshenker, P. Cabre, A. Jacob, I. Nakashima, K. Fujihara and S. J. Pittock (2019). "Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders." Brain **142**(5): 1310-1323.

Paolillo, R. B., Y. Hacohen, E. Yazbeck, T. Armangue, A. Bruijstens, C. Lechner, S. L. Apostolos-Pereira, Y. Martynenko, M. Breu, C. M. Rimkus, E. Wassmer, M. Baumann, L. Papetti, M. Capobianco, B. Kornek, K. Rostásy, J. A. da Paz, O. Ciccarelli, M. Lim, A. Saiz, R. Neuteboom, R. Marignier, C. Hemingway, D. K. Sato and K. Deiva (2020). "Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation **7**(5).

Papadopoulos, M. C. and A. S. Verkman (2012). "Aquaporin 4 and neuromyelitis optica." The Lancet Neurology **11**(6): 535-544.

Papp, V., M. Magyari, O. Aktas, T. Berger, S. A. Broadley, P. Cabre, A. Jacob, J. I. Kira, M. I. Leite, R. Marignier, K. Miyamoto, J. Palace, A. Saiz, M. Sepulveda, O. Sveinsson and Z. Illes (2021). "Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review." Neurology **96**(2): 59-77.

Paul, F. (2021). "Spinal cord and brain MRI should be routinely performed during follow-up in patients with NMOSD - Commentary." Mult Scler **27**: 16/18.

Paz, É. S., P. M. C. T. Maciel, J. A. C. D'Almeida, B. Y. D. C. Silva, H. A. C. Sampaio, A. D. V. Pinheiro, A. A. F. Carioca and M. L. P. de Melo (2021). "Excess weight, central adiposity and pro-inflammatory diet consumption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder." Mult Scler Relat Disord **24**(54): 103110.

Peña, J. A., M. E. Ravelo, E. M. Cruz and C. Montiel-Nava (2011). "NMO in pediatric patients. Brain involvement and clinical expression." Arq Neuropsiquiatr **69**(1): 34-38.

Peña, J. A., M. E. Ravelo, E. Mora-La Cruz and C. Montiel-Nava (2011). "NMO in pediatric patients: brain involvement and clinical expression." Arg Neuropsiquiatr **69**: 34-38.

Pereira, W., E. M. V. Reiche, A. P. Kallaur, S. R. Oliveira, A. N. C. Simao, M. A. B. Lozovoy, L. J. V. Schiavao, P. Rodrigues, D. F. Alfieri, T. Flauzino and D. R. Kaimen-Maciél (2017). "Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis optica." Acta Neuropsychiatr **29**(3): 170-178.

Pittock, S. J., A. Berthele, K. Fujihara, H. J. Kim, M. Levy, J. Palace, I. Nakashima, M. Terzi, N. Totolyan, S. Viswanathan, K.-C. Wang, A. Pace, K. P. Fujita, R. Armstrong and D. M. Wingerchuk (2019). "Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder." New England Journal of Medicine **381**(7): 614-625.

Pittock, S. J. and C. F. Lucchinetti (2016). "Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later." Ann. N.Y. Acad. Sci. **1366**: 20-39.

Qiu, W., A. G. Kermode, R. Li, Y. Dai, Y. Wang, J. Wang, X. Zhong, C. Li, Z. Lu and X. Hu (2015). "Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica." J Clin Neurosci **22**(7): 1178-1182.

Quek, A. M., A. McKeon, V. A. Lennon, J. N. Mandrekar, R. Iorio, Y. Jiao, C. Costanzi, B. G. Weinshenker, D. M. Wingerchuk, C. F. Lucchinetti, E. A. Shuster and S. J. Pittock (2012). "Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity." Arch Neurol **69**(8): 1039-1043.

Rabastéa, s., a. Cobo-Calvo, v. Nistiriuc-Munteana, s. Vukusic, r. Marignier, f. Cotton and N. S. G. The OFSEP (2021). "Diagnostic value of bright spotty lesions on MRI after a first episode of acute myelopathy." Journal of Neuroradiology **48**: 28–36.

Rivera, V. M., F. Hamuy, V. Rivas, F. Gracia, J. I. Rojas, D. B. Bichuetti, A. M. Villa, V. D. Marques, A. Soto, B. Bertado, I. T. Frenk, L. Galleguillos, J. Quinones, D. A. Ramirez, C. Caparo-Zamalloa, E. Ciampi, M. A. Lana-Peixoto, E. Rodriguez, L. Zarco, V. Sinay, E. Armas, J. Becker, A. Benzadon, E. Lopez, E. Carnero Contentti, E. P. Correa-Diaz, A. Diaz, C. V. Fleitas, G. Playas, O. Molina, E. Rojas, D. Sato, I. Soto, J. V. Cespedes, J. Correale, A. Barboza, P. Monterrey, A. Candelario, D. R. Tavolini, A. Parajeles, B. S. Pujol, A. Diaz de la Fe, R. Alonso, C. Bolana, M. K. Guzman, A. Carra, O. G. Gamarra, J. V. Raggio, L. C. Rodriguez, N. E. Ramirez, L. Ordonez, E. Skromne, L. L. Portillo, A. P. Canabal, R. Weiser, V. Sirias, R. F. Calderon, E. A. Cornejo, M. Hernandez, J. C. D. Quiroz, L. A. Garcia, C. O. Cedeno, J. Martinez and P. Abad-Herrera (2021). "Status of the neuromyelitis optica spectrum disorder in Latin America." Mult Scler Relat Disord **53**: 103083.

Rostasy, K., S. Mader, K. Schanda, P. Huppke, J. Gartner, V. Kraus, M. Karenfort, D. Tibussek, A. Blaschek, B. Bajer-Kornek, S. Leitz, M. Schimmel, F. Di Pauli, T. Berger and M. Reindl (2012). "Anti-myelin oligodendrocyte

glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis." Arch Neurol **69**(6): 752-756.

Rostasy, K. and M. Reindl (2013). "Role of autoantibodies in acquired inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in children." Neuropediatrics **44**(6): 297-301.

Saadoun, S., P. Waters, B. A. Bell, A. Vincent, A. S. Verkman and M. C. Papadopoulos (2010). "Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice." Brain **133**: 349-361.

Salama, S. and M. Levy (2021). "Bright spotty lesions as an imaging marker for neuromyelitis optica spectrum disorder." Mult Scler.

Salles, L. M. O. P. (2019). Estudo longitudinal dos aspectos clínicos, laboratoriais e imagenológicos de pacientes MOG-IgG positivo. Doutorado, Universidade de São Paulo.

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

Savransky, A., A. Rubstein, M. H. Rios, S. L. Vergel, M. C. Velasquez, S. P. Sierra, G. Marcarian, R. Alba, A. M. Pugliese and S. Tenenbaum (2019). "Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination." Neurology **93**(22): e2065-e2073.

Self, M. M., A. Fobian, K. Cutitta, A. Wallace and T. E. Lotze (2018). "Health-Related Quality of Life in Pediatric Patients With Demyelinating Diseases: Relevance of Disability, Relapsing Presentation, and Fatigue." J Pediatr Psychol **43**(2): 133-142.

Sepúlveda, M., N. Sola-Valls, D. Escudero, B. Rojc, M. Barón, L. Hernández-Echebarría, B. Gómez, J. Dalmau, A. Saiz and F. Graus (2018). "Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies." Mult Scler **24**: 1753–1759.

Shahmohammadi, S., R. Doosti, A. Shahmohammadi, S. E. Mohammadianejad, M. A. Sahraian, A. R. Azimi, M. H. Harirchian, N. Asgari and A. Naser Moghadasi (2019). "Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review." Mult Scler Relat Disord **27**: 350-363.

Shosha, E., D. Dubey, J. Palace, I. Nakashima, A. Jacob, K. Fujihara, T. Takahashi, D. Whittam, M. I. Leite, T. Misu, T. Yoshiki, S. Messina, L. Elson, M. Majed, E. Flanagan, A. Gadoth, C. Huebert, J. Sagen, B. M. Greenberg, M. Levy, A. Banerjee, B. Weinshenker and S. J. Pittock (2018). "Area postrema syndrome:

Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD." Neurology **91**(17): e1642-e1651.

Tenembaum, S., T. Chitnis, I. Nakashima, N. Collongues, A. McKeon, M. Levy and K. Rostasy (2016). "Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents." NEUROLOGY: S59–S66.

Tenembaum, S., E. A. Yeh and G.-I. Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (2020). "Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis." Front Pediatr **8**: 339.

Thompson, A. J., B. L. Banwell, F. Barkhof, W. M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M. S. Freedman, K. Fujihara, S. L. Galetta, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, R. A. Marrie, A. E. Miller, D. H. Miller, X. Montalban, E. M. Mowry, P. S. Sorensen, M. Tintoré, A. L. Traboulsee, M. Trojano, B. M. J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B. G. Weinshenker, S. C. Reingold and J. A. Cohen (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." Lancet Neurol **17**(2): 162-173.

Tillema, J. M. and A. McKeon (2012). "The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood." J Child Neurol **27**(11): 1437-1447.

Traboulsee, A., B. M. Greenberg, J. L. Bennett, L. Szczechowski, E. Fox, S. Shkrobot, T. Yamamura, Y. Terada, Y. Kawata, P. Wright, A. Gianella-Borradori, H. Garren and B. G. Weinshenker (2020). "Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial." Lancet Neurol **19**(5): 402-412.

Varni, J. W., M. Seid and P. S. Kurtin (2001). "PedsQLTM 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations." Medical Care **39**(8): 800–812.

Ventura, R. E., I. Kister, S. Chung, J. S. Babb and T. M. Shepherd (2016). "Cervical spinal cord atrophy in NMOSD without a history of myelitis or MRI-visible lesions." Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm **3**(3): e224.

Wang, Y., Y. Wang, S. Tan and Z. Lu (2016). "Spinal cord atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorders." Multiple Sclerosis and Related Disorders **8**: 9-10.

Waters, P., G. Fadda, M. Woodhall, J. O'Mahony, R. A. Brown, D. A. Castro, G. Longoni, S. R. Irani, B. Sun, E. A. Yeh, R. A. Marrie, D. L. Arnold, B. Banwell and A. Bar-Or (2020). "Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes." JAMA Neurology **77**(1).

Waters, P. J., S. J. Pittock, J. L. Bennett, S. Jarius, B. G. Weinshenker and D. M. Wingerchuk (2014). "Evaluation of aquaporin-4 antibody assays." Clin Exp Neuroimmunol **5**(3): 290-303.



Wattjes, M. P., O. Ciccarelli, D. S. Reich, B. Banwell, N. de Stefano, C. Enzinger, F. Fazekas, M. Filippi, J. Frederiksen, C. Gasperini, Y. Hachohen, L. Kappos, D. K. B. Li, K. Mankad, X. Montalban, S. D. Newsome, J. Oh, J. Palace, M. A. Rocca, J. Sastre-Garriga, M. Tintoré, A. Traboulsee, H. Vrenken, T. Yousry, F. Barkhof, À. Rovira, M. P. Wattjes, O. Ciccarelli, N. de Stefano, C. Enzinger, F. Fazekas, M. Filippi, J. Frederiksen, C. Gasperini, Y. Hachohen, L. Kappos, K. Mankad, X. Montalban, J. Palace, M. A. Rocca, J. Sastre-Garriga, M. Tintore, H. Vrenken, T. Yousry, F. Barkhof, A. Rovira, D. K. B. Li, A. Traboulsee, S. D. Newsome, B. Banwell, J. Oh, D. S. Reich, D. S. Reich and J. Oh (2021). "2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis." The Lancet Neurology **20**(8): 653-670.

Weinshenker, B. G. and D. M. Wingerchuk (2017). "Neuromyelitis Spectrum Disorders." Mayo Clin Proc. **92**(4): 663-679.

Weinshenker, B. G. and D. M. Wingerchuk (2017). "Neuromyelitis Spectrum Disorders." Mayo Clin Proc **92**(4): 663-679.

Weinshenker, B. G., D. M. Wingerchuk, S. Vukusic, L. Linbo, S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti and V. A. Lennon (2006). "Neuromyelitis Optica IgG Predicts Relapse after Longitudinally Extensive Transverse Myelitis." Ann Neurol **59**: 566-569.

Wells, E., Y. Hachohen, A. Waldman, J. M. Tillema, A. Soldatos, B. Ances, S. Benseler, B. Bielekova, R. C. Dale, J. Dalmau, W. Gaillard, M. Gorman, B. Greenberg, A. Hyslop, C. A. Pardo, R. C. Tasker, E. A. Yeh, A. Bar-Or, S. Pittock, A. Vanderver and B. Banwell (2018). "Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era." Nature Reviews Neurology **14**(7): 433-445.

Whittam, D. H., E. C. Tallantyre, S. Jolles, S. Huda, R. J. Moots, H. J. Kim, N. P. Robertson, B. A. C. Cree and A. Jacob (2019). "Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice." Pract Neurol **19**(1): 5-20.

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

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

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

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

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

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

Xu, Y., Y. Ren, X. Li, W. Xu, X. Wang, Y. Duan, Y. Liu, X. Zhang and D. Tian (2021). "Persistently Gadolinium-Enhancing Lesion Is a Predictor of Poor Prognosis in NMOSD Attack: a Clinical Trial." Neurotherapeutics.

Yamaguchi, Y., H. Torisu, R. Kira, Y. Ishizaki, Y. Sakai, M. Sanefuji, T. Ichiyama, A. Oka, T. Kishi, S. Kimura, M. Kubota, J. Takanashi, Y. Takahashi, H. Tamai, J. Natsume, S. Hamano, S. Hirabayashi, Y. Maegaki, M. Mizuguchi, K. Minagawa, H. Yoshikawa, J. Kira, S. Kusunoki and T. Hara (2016). "A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan." Neurology **87**: 2006–2015.

Yamamura, T., I. Kleiter, K. Fujihara, J. Palace, B. Greenberg, B. Zakrzewska-Pniewska, F. Patti, C. P. Tsai, A. Saiz, H. Yamazaki, Y. Kawata, P. Wright and J. De Seze (2019). "Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder." N Engl J Med **381**(22): 2114-2124.

Yeshokumar, A. K., S. Narula and B. Banwell (2017). "Pediatric multiple sclerosis." Curr Opin Neurol **30**(3): 216-221.

Zhang, H. and A. S. Verkman (2014). "Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59." J Autoimmun **53**: 67-77.

Zhong, X., Y. Zhou, T. Lu, Z. Wang, L. Fang, L. Peng, A. G. Kermode and W. Qiu (2018). "Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder." J Clin Neurosci **47**: 14-19.

Zhou, J., Y. Zhang, T. Y. Ji, Y. W. Jin, X. H. Bao, Y. Z. Zhang, H. Xiong, X. Z. Chang, Y. W. Jiang and Y. Wu (2019). "Clinical analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in childhood." Zhonghua Er Ke Za Zhi **57**(2): 118-124.

Zhou, Y., X. Zhong, Y. Shu, C. Cui, J. Wang, Y. Wang, X. Li, Z. Chen, L. Peng, A. Kermode and W. Qiu (2019). "Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder." Mult Scler Relat Disord **28**: 213-220.

## Apêndices

### Datas das avaliações no seguimento longitudinal

Paciente	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Número de RM seguimento: total
1	agosto/17	novembro/17	janeiro/19	setembro/19	julho/20			0:1
3	novembro/17	junho/18	março/19	dezembro/19	junho/20			0:1
4	agosto/17	setembro/18	julho/19	novembro/19	julho/20			0:2
5	agosto/17	fevereiro/18	abril/19	novembro/19	junho/20			1:3
7	setembro/18	fevereiro/19	outubro/19					0:3
8	outubro/17	abril/18	junho/19	junho/20				2:4
9	abril/18	março/19	fevereiro/20					0:3
10	março/18	setembro/18	fevereiro/19	julho/19	dezembro/19	junho/20		0:5
11	dezembro/17	julho/20						0:4
12	novembro/17	março/18	julho/18	julho/19				1:10
14	março/18	outubro/18	outubro/18	fevereiro/19	agosto/19	dezembro/19	março/20	4:5
16	outubro/17	fevereiro/18	outubro/18	maio/19	outubro/19	outubro/19	junho/20	2:6
17	fevereiro/18	julho/18	janeiro/19	agosto/19	janeiro/20	julho/20		5:7
18	junho/18	dezembro/18	abril/19	dezembro/19	julho/20			3:6
19	janeiro/19	maio/19	outubro/19	julho/20				1:1
20	agosto/17	dezembro/17	agosto/18	abril/19	julho/20			2:6
22	maio/19	setembro/19	maio/20					1:2
23	janeiro/18	julho/18	abril/19	julho/19	outubro/19	março/20		0:2
24	agosto/17	março/18	março/19					0:2
25	outubro/17	abril/18	março/19	fevereiro/20				0:2
26	dezembro/18	agosto/19	julho/20					1:1
30	março/18							0:0

Legenda: RM Ressonância Magnética

ARTICLE OPEN ACCESS CLASS OF EVIDENCE

# Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD

A multinational pediatric study

Renata Barbosa Paolillo, MD,\* Yael Hacohen, MD, PhD,\* Elise Yazbeck, MD, Thais Armangue, MD, PhD, Arlette Bruijstjens, MD, Christian Lechner, MD, Samira Luisa Apostolos-Pereira, MD, PhD, Yana Martynenko, MD, Markus Breu, MD, Carolina de Medeiros Rimkus, MD, PhD, Evangeline Wassmer, MD, Matthias Baumann, MD, Laura Papetti, PhD, Marco Capobianco, MD, Barbara Kornek, MD, PhD, Kevin Rostásy, MD, José Albino da Paz, MD, PhD, Olga Ciccarelli, MD, PhD, Ming Lim, MD, PhD, Albert Saiz, MD, PhD, Rinze Neuteboom, MD, PhD, Romain Marignier, MD, PhD, Cheryl Hemingway, MD, PhD, Douglas Kazutoshi Sato, MD, PhD, and Kumaran Deiva, MD, PhD

**Correspondence**  
Dr. Paolillo  
renatabpaolillo@gmail.com

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e837. doi:10.1212/NXI.0000000000000837

## Abstract

### Objective

To describe the clinical phenotypes, treatment response, and outcome of children with antibodies against aquaporin-4 (AQP4-Ab) neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).

### Methods

Retrospective, multicenter, and multinational study of patients with AQP4-Ab NMOSD aged <18 years at disease onset from a center in Brazil and 13 European centers. Data on demographics, clinical findings, and laboratory results were analyzed; calculation of annualized relapse rates (ARRs) pre- and on-treatment with disease-modifying therapies (DMTs) and of ORs for predictors of poor outcome was performed.

### Results

A total of 67 children were identified. At last follow-up (median 4 years, interquartile range 2–10 years), 37/67 (57.8%) were found to have permanent disability. A more severe disease course was seen in the non-White ethnicity with both a shorter time to first relapse ( $p = 0.049$ ) and a worse Expanded Disability Status Scale score at last follow-up ( $p = 0.008$ ). The median ARR on treatment was 0.18 on azathioprine ( $n = 39$ , range 0–4), 0 on mycophenolate mofetil ( $n = 18$ , range 0–3), and 0 on rituximab ( $n = 29$ , range 0–2). No patient treated with rituximab as first-line therapy relapsed. Optic neuritis at onset was associated with a poor visual outcome below 20/200 (OR 8.669, 95% CI 1.764–42.616,  $p = 0.008$ ), and a younger age at onset was associated with cognitive impairment (OR 0.786, 95% CI 0.644–0.959,  $p = 0.018$ ).

\*These authors have contributed equally to this manuscript.

From the Department of Neurology (R.B.P., S.L.A.-P., J.A.D.P.) and Department of Radiology (INRAD) (C.d.M.R.), Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo (HCFMUSP), Brazil; Queen Square MS Centre (Y.H., O.C.), UCL Institute of Neurology, Faculty of Brain Sciences, University College London; Department of Paediatric Neurology (Y.H., C.H.), Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (E.Y., K.D.), University Hospitals Paris South, Bicêtre Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France; Neuroimmunology Program (T.A.) and Neurology Service (A.S.), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, and Pediatric Neuroimmunology Unit (T.A.), Sant Joan de Deu (SJD) Children's Hospital, Universitat de Barcelona, Spain; Department of Neurology (A.B., R.N.), Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; Division of Paediatric Neurology (C.L., M.B.), Department of Pediatrics I, Medical University of Innsbruck, Austria; Medical Center of Physical Therapy and Pain Medicine INNOVO (Y.M.), Lviv, Ukraine; Division of Pediatric Neurology (M.B.), Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, and Department of Neurology (B.K.), Medical University of Vienna, Austria; Pediatric Neurology (E.W.), Birmingham Women and Children's Hospital, United Kingdom; Department of Neuroscience (L.P.), Pediatric Multiple Sclerosis Center, Bambino Gesù Children Hospital, IRCCS, Rome, Italy; Department of Neurology (M.C.) and Regional Multiple Sclerosis Centre (M.C.), University Hospital San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy; Department of Pediatric Neurology (K.R.), Vestische Kinder und Jugendklinik, Witten/Herdecke University, Datteln, Germany; Children's Neurosciences (M.L.), Evelina London Children's Hospital at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, King's Health Partners Academic Health Science Centre, Faculty of Life Sciences and Medicine (M.L.), King's College Hospital, London, United Kingdom; Neurology Department (R.M.), Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, French Reference Network of Rare Inflammatory Brain and Spinal Diseases (R.M., K.D.), Le Kremlin Bicêtre, France; School of Medicine (D.K.S.), Brain Institute of Rio Grande do Sul (Brains), Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; and Inserm UMR 1184 (K.D.), Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases, CEA, IDMIT, Le Kremlin Bicêtre, France.

Go to [Neurology.org/NN](https://www.neurology.org/NN) for full disclosures. Funding information is provided at the end of the article.

The Article Processing Charge was funded by Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND), which permits downloading and sharing the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

## Glossary

ADS = acquired demyelinating syndrome; AQP4-Ab = antibodies against aquaporin-4; ARR = annualized relapse rate; AZA = azathioprine; CRF = case reporting form; DMT = disease-modifying therapy; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IQR = interquartile range; MMF = mycophenolate mofetil; MOG-Ab = myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; ON = optic neuritis; TM = transverse myelitis.

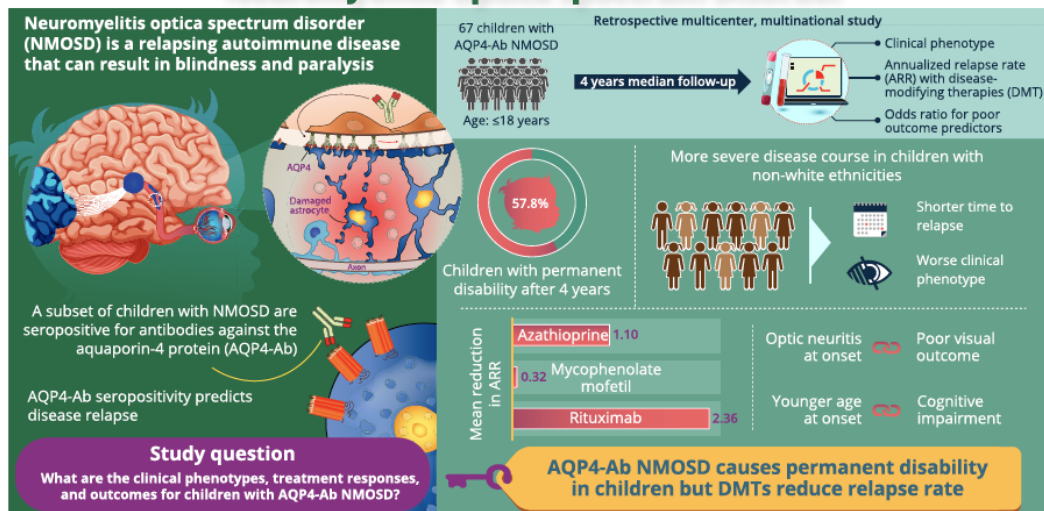
## Conclusions

AQP4-Ab NMOSD in children is an aggressive disease with permanent disabilities observed in over half the cohort. All DMTs were associated with a reduction of ARR. First-line rituximab prevented further clinical relapses. International consensus on treatment protocols for children is required to reduce heterogeneity of treatment regimens used worldwide.

## Classification of evidence

This study provides Class IV evidence that for children with AQP4-Ab NMOSD, all DMTs, particularly first-line rituximab, reduced the ARR and prevented further clinical relapses.

## Future Prospects for Children With Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder



Antibodies against aquaporin-4 (AQP4-Ab) were first described in 2004 in patients with neuromyelitis optica (NMO)<sup>1</sup> allowing the expansion of the phenotype.<sup>2</sup> The most recent criteria for the diagnosis of NMO spectrum disorder (NMOSD) stratify patients by the presence/absence of AQP4-Ab.<sup>3</sup> AQP4-Ab seropositivity is associated with relapsing disease.<sup>4,5</sup> This led to the use of B-cell targeting therapies, which clearly reduce relapse rates.<sup>6</sup> This reduction is not seen when therapies known to be effective for MS<sup>7</sup> are used in NMOSD.

The clinical features and MRI abnormalities in children with AQP4-Ab NMOSD are similar to the adult phenotype.<sup>8–11</sup> The prevalence of AQP4-Ab was reported in 0.7% (2/279)<sup>12</sup>

to 4.5% (3/64)<sup>13</sup> of children presenting with a first presentation of acquired demyelinating syndrome (ADS) and 8/102 (7.8%) of children with relapsing syndromes.<sup>14</sup> Children are reported to have a less severe disease course and may take longer to reach disability than adults.<sup>15</sup> Children are at a higher risk of visual impairment compared with adults but are less likely to acquire motor deficits.<sup>16</sup> Previous pediatric publications highlighted that AQP4-Ab NMOSD in Europe is rare,<sup>9</sup> whereas the prevalence in South America<sup>8</sup> is higher.

With the rarity of pediatric presentation, treatment is derived from adult guidelines and can be influenced by medication availability and cost. Current available treatments used, such as azathioprine

## Journal Pre-proof

Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis Optica spectrum disorders cohort

Renata Barbosa Paolilo , José Albino da Paz ,  
Samira Luisa Apóstolos-Pereira , Carolina de Medeiros Rimkus ,  
Dagoberto Callegaro , Douglas Kazutoshi Sato

PII: S2211-0348(21)00519-8  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103252>  
Reference: MSARD 103252



To appear in: *Multiple Sclerosis and Related Disorders*

Received date: 20 March 2021  
Revised date: 3 August 2021  
Accepted date: 2 September 2021

Please cite this article as: Renata Barbosa Paolilo , José Albino da Paz ,  
Samira Luisa Apóstolos-Pereira , Carolina de Medeiros Rimkus ,  
Dagoberto Callegaro , Douglas Kazutoshi Sato , Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis Optica spectrum disorders cohort, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2021), doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103252>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2021 Published by Elsevier B.V.

## Trabalhos apresentados em congressos durante a realização deste doutorado

### Apresentações orais

**PAOLILO, RB**; YAZBECK, E; HACOHN Y; et al. **Anti-AQP4 antibodies positive neuromyelitis optica syndrome in children: an European-Brazilian collaborative study.** 35<sup>th</sup> Congress of the European Committee for treatment research in Multiple Sclerosis. Stockholm, Sweeden. 2019.

**PAOLILO, RB**; PAZ, JA; APOSTOLOS-PEREIRA, SL; CALLEGARO, D; SATO, DK; RIMKUS, CM. **Padrões de lesões em RM de encéfalo na Esclerose Múltipla pediátrica de início precoce.** Convenção Nacional dos Departamentos Científicos da Academia Brasileira de Neurologia. Campinas-SP. 2019. Premiação: 3º lugar.

**PAOLILO, RB**; PAZ, JA; APOSTOLOS-PEREIRA, SL; RIMKUS, CM; VENTURA; LMGB; GOMES, ABAGR; MATOS; AMB; PITOMBEIRA, MS; TORRETA, PHB; ARAUJO, ALPC; REED, UC; CALLEGARO, D; SATO, DK. **Five-year follow-up of Pediatric onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD).** IV Encontro de Investigadores Brasileiros em Neuroimunologia. Brasília-DF. 2017. Premiação: 1º lugar.

### Apresentações de pôsteres

**PAOLILO, RB** et al. **What differentiates NMOSD and Multiple Sclerosis in paediatric population  $\leq$  11 years of age.** 13<sup>th</sup> European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress. Athens, Greece. 2019.

**PAOLILO RB**; et al. **MOG-Ab-associated disease presenting with relapsing meningoencephalitis with high intracranial pressure in a four-year-old girl.** 13<sup>th</sup> European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress. Athens, Greece. 2019.

SAMPAIO TC; **PAOLILO RB**; REED UC; PAZ JA. **Esclerose Múltipla em adolescente com alto nível de incapacidade.** Convenção Nacional dos Departamentos Científicos da Academia Brasileira de Neurologia. Campinas-SP. 2019.

PAZ, JA; **PAOLILO, RB**; APOSTOLOS-PEREIRA, SL; RIMKUS, D; CALLEGARO, D; ARAUJO, ALC; SATO, DK. **Pediatric acquired demyelination syndromes profile in a Brazilian center.** 15<sup>th</sup> International Child Neurology Congress. Mumbai, India. 2018.

**PAOLILO, RB**; MATSUI, CJ; SAMPAIO, TC; MOTA, JAAA; SAKUMA, MTA; FERREIRA, RCCL; REED, UC; PAZ, JA. **Esclerose múltipla pediátrica – casos**

**atípicos de um centro de neuroimunologia pediátrica.** 13º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil. Belo Horizonte-MG. 2018.

SAMPAIO, TC; SAKUMA, MTA; **PAOLILO, RB**; FERREIRA, RCCL; ALENCAR, JAA; MATSUI, C; PAZ, JA; REED, UC. **Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) pós-vacinal com anticorpo anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito (anti-MOG) negativo.** 13º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil. Belo Horizonte-MG. 2018.

PADULA, M; PIMENTEL, GA; APOSTOLOS-PEREIRA, SL; **PAOLILO, RB**; PAZ, JA; MENDES, MF; LUCATO, LT; LEITE, CC; CALLEGARO, D; RIMKUS, CM. **Beyond ADEM: clinical and radiological aspects of demyelination related to yellow fever vaccine.** 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. São Paulo-SP. 2018 .

ARAUJO, ALPC; **PAOLILO, RB**; ALMEIDA, EWB; APÓSTOLOS-PEREIRA, SL; SATO, DK; PAZ, JA. **Fenótipos em crianças com anticorpo para a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (anti-MOG).** 12º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil. São Paulo-SP. 2017.

**PAOLILO, RB**; PAZ, JA; RIMKUS, CM; APOSTOLOS-PEREIRA, SL; VENTURA; LMGB; GOMES, ABAGR; MATOS; AMB; PITOMBEIRA, MS; TORRETA, PHB; ARAUJO, ALPC; REED, UC; CALLEGARO, D; SATO, DK. **Neuroimaging profile in Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD).** 7<sup>th</sup> Joint ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis). Paris. France. 2017.

### **Aulas ministradas em congressos**

**PAOLILO, RB. Encefalopatias associada ao anti-MOG.** XII Congresso Paulista de Neurologia. Virtual. 2021.

**PAOLILO, RB. NMOSD e MOGAD na pediatria.** BCTRIMS Sudeste. 15º Curso Regional de Atualização em Doenças desmielinizantes – Neuromielite Óptica. Virtual. 2020.2020.

**PAOLILO, RB. Abordagem Terapêutica das Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central.** 15º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil. 2020.

**PAOLILO, RB. O ponto comum do tratamento das doenças neuroimunológicas;** módulo Neuroimunologia Pediátrica. Convenção



Nacional dos Departamentos Científicos da Academia Brasileira de Neurologia. Campinas-SP. 2019.

**PAOLILO, RB. Espectro da Neuromielite óptica;** módulo Síndromes desmielinizantes agudas: o que preciso saber. Convenção Nacional dos Departamentos Científicos da Academia Brasileira de Neurologia. Campinas-SP. 2019.

**PAOLILO, RB. Encefalopatias autoimunes: diagnóstico e conduta.** XII Congresso Paulista de Neurologia. Guarujá-SP. 2019.