



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Neuromielite ótica e seu espectro - a propósito de um caso clínico

**Rita Margarida Pires Oliveira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, abril de 2014



# Dedicatória

Aos meus pais, João e Bárbara, pela sua conduta, meu caminho.



# Agradecimentos

À professora Luiza Rosado, minha orientadora, pelo permanente incentivo. Ao professor Pedro Rosado pela sempre disponibilidade.

*Àqueles colegas.*

Aos meus pais, João e Bárbara, pelo apoio incondicional. À minha irmã, por me deixar aprender com ela.

Ao Tiago, o meu eterno obrigado.



# Resumo

A neuromielite ótica (NMO) é uma síndrome inflamatória, desmielinizante e autoimune do sistema nervoso central rara caracterizada classicamente pela associação, simultânea ou sequencial, de mielite aguda e neurite ótica. Inicialmente considerada como uma variante da esclerose múltipla, a identificação de um autoanticorpo anti-aquaporina 4 (NMO-IgG), específico e patogénico, veio defini-la como uma entidade imunopatologicamente distinta e ampliar o espectro da NMO ao verificar-se a sua presença em casos que não se enquadram integralmente na definição clássica de NMO, como a mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE). O diagnóstico precoce e tratamento imediato previne recorrências e seus défices neurológicos, e melhora assim o prognóstico.

O relato de um caso clínico de MTLE como espectro da NMO acompanhado no Serviço de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar Cova da Beira vem alertar para uma síndrome rara que requer um diagnóstico precoce e tratamento imediato. Algumas características imagiológicas podem ser sugestivas, nomeadamente a presença de lesões medulares por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos, sendo a seropositividade para o NMO-IgG útil na sua confirmação. Os fatores preditores de curso recorrente, logo, de mau prognóstico, influenciam a decisão terapêutica.

A descoberta do NMO-IgG veio revolucionar o conhecimento adquirido ao longo do último século, desde que foi feito o primeiro relato da doença por Eugène Devic. A sua seropositividade tem sobretudo valor diagnóstico e prognóstico, contribuindo para a prevenção secundária das recorrências e seu défices neurológicos através de um diagnóstico precoce e tratamento imediato.

## Palavras-chave

Neuromielite ótica, doença de Devic, doenças do espectro de neuromielite ótica, mielite transversa longitudinalmente extensa, aquaporina 4.





# Abstract

Neuromyelitis optica (NMO) is a rare inflammatory and demyelinating autoimmune syndrome of the central nervous system classically characterized by the association, simultaneous or sequential, of acute myelitis and optic neuritis. Initially regarded as a variant of multiple sclerosis, the identification of an autoantibody anti-aquaporin 4 (NMO-IgG), specific and pathogenic, has defined it as a distinct immunopathological entity and has broadened the spectrum of NMO because of its presence in cases that do not fit entirely in the classic definition of NMO, as is the case of longitudinally extensive transverse myelitis (LETM). Early diagnosis and prompt treatment prevents recurrences and its neurological deficits, and thus improves the prognosis.

The report of a clinical case of LETM as NMO spectrum followed in the Department of Neurology of Pêro da Covilhã Hospital of Cova da Beira Hospital Center intends to warn to a rare syndrome that requires early diagnosis and prompt treatment. Some imaging features may suggest, namely the presence of a spinal cord lesion expanding over 3 or more contiguous vertebral segments, being the seropositivity for NMO-IgG useful in its confirmation. Predictors of recurrence, and so, poor prognosis, influence the therapeutic decision.

The discovery of NMO-IgG has revolutionized the knowledge acquired over the last century, since the first report of the disease was made by Eugène Devic. Its seropositivity has especially diagnostic and prognostic value, contributing to the secondary prevention of recurrences and its neurological deficits through early diagnosis and prompt treatment.

## Keywords

Neuromyelitis optica, Devic's disease, neuromyelitis optica spectrum disorders, longitudinally extensive transverse myelitis, aquaporin 4.



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Listas de Acrónimos	xvii
Capítulo 1 Introdução	1
Objetivos	1
Metodologias	1
Capítulo 2 Neuromielite ótica e seu espectro	3
Contexto histórico	3
Epidemiologia	5
Histopatologia	7
Etiopatogenia	8
Clínica	11
Meios complementares de diagnóstico e terapêutica	12
Diagnóstico diferencial	14
Diagnóstico	16
Tratamento	19
Prognóstico	22
Capítulo 3 Estudo de caso clínico	23
Apresentação	23
Discussão	32
Capítulo 4 Conclusões	35
Bibliografia	37
Anexos	43
Anexo 1	44
Anexo 2	45



# Lista de Figuras

Figura 1 - Evolução do número de publicações científicas indexadas ao <i>PubMed</i> , utilizando o termo <i>neuromyelitis optica</i> , no período compreendido entre 1937 e 2013. <sup>12</sup> .....	4
Figura 2 - Principais achados histopatológicos observados nas lesões de neuromielite ótica. <sup>5,11</sup> .....	7
Figura 3 - Mecanismo patogénico da neuromielite ótica. <sup>32</sup> .....	10
Figura 4 - Algoritmo diagnóstico de doenças do espectro da neuromielite ótica adaptado de Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M. <i>et al.</i> (2010). <sup>51</sup> .....	18
Figura 5 - Algoritmo terapêutico para o tratamento agudo dos surtos proposto de acordo com Jacob, A., Mckeeon, A. e Nakashima, I. <i>et al.</i> (2013) e Sellner, J., Boggild, M, Clanet, M. <i>et al.</i> (2010). <sup>29,51</sup> .....	20
Figura 6 - Algoritmo terapêutico para o tratamento de manutenção proposto de acordo com Jacob, A., Mckeeon, A. e Nakashima, I. <i>et al.</i> (2013) e Sellner, J., Boggild, M, Clanet, M. <i>et al.</i> (2010). <sup>29,51</sup> .....	21
Figura 7 - Equipa multidisciplinar. <sup>29</sup> .....	21
Figura 8 - RMN medular em T1 (19/10/2012). .....	24
Figura 9 - RMN medular em T2 (19/10/2012). .....	25
Figura 10 - RMN vertebro-medular cervical (13/12/2012). .....	26
Figura 11 - Evolução do número absoluto de leucócitos ao longo do internamento ( $10^3/\text{ul}$ ). .....	30
Figura 12 - Evolução da glicemia ao longo do internamento (mg/dl). .....	30



# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Alterações celulares consequentes da ligação anticorpo-antígeno e referências bibliográficas que as suportam respetivamente. <sup>32</sup> .....	9
Tabela 2 - Doenças do espectro da neuromielite ótica. <sup>5</sup> .....	11
Tabela 3 - Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas que diferenciam a neuromielite ótica da esclerose múltipla. <sup>4-6</sup> .....	14
Tabela 4 - Diagnóstico diferencial de neuromielite ótica. <sup>48</sup> .....	15
Tabela 5 - Critérios de diagnóstico para a neuromielite ótica revistos por Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. <i>et al.</i> (2006). <sup>7</sup> .....	16
Tabela 6 - Critérios de diagnóstico para a neuromielite ótica propostos por Miller, D., Weinshenker, B., Filippi, M. <i>et al.</i> (2008). <sup>8</sup> .....	16
Tabela 7 - Fatores de mau prognóstico para a neuromielite ótica. <sup>5,52,59-61</sup> .....	22
Tabela 8 - Evolução radiológica e eletromagnética. ....	27
Tabela 9 - Evolução dos potenciais evocados somatossensitivos, visuais e auditivos.....	28
Tabela 10 - Estudo da autoimunidade (19/12/2012). ....	29
Tabela 11 - Problemas ativos e passivos no dia da alta clínica (15/02/2013). ....	31





# Lista de Acrónimos

Ac	Anticorpo
AQP4	Aquaporina 4
BHE	Barreira hematoencefálica
BOC	Bandas oligoclonais
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CMV	Citomegalovírus
EAAT2	<i>Excitatory amino acid transporter 2</i>
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EM	Esclerose múltipla
ENA	Anticorpos anti-nucleares extraíveis
ev	Endovenosa
IgG	Imunoglobulina G
HPC	Hospital Pêro da Covilhã
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MI	Membros inferiores
MS	Membros superiores
MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
M1-AQP4	Isoforma longa da aquaporina 4
M23-AQP4	Isoforma curta da aquaporina 4
NMO	Neuromielite ótica
NMO-IgG	<i>Neuromyelitis optica immunoglobulin G</i>
OAP	<i>Orthogonal arrays of particles</i>
po	<i>Per os, oral</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
sc	Esubcutânea
SNC	Sistema nervoso central
SU	Serviço de urgência
TC	Tomografia computadorizada
VEB	Vírus de Epstein-Baar
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VVZ	Vírus varicela-zóster



# Capítulo 1

## Introdução

A neuromielite ótica (NMO), também conhecida por doença de Devic ou síndrome de Devic, é uma síndrome inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) que afeta predominantemente os nervos óticos e a medula espinhal, de forma recorrente ou monofásica (ver Clínica e Meios complementares de diagnóstico e terapêutica).<sup>1</sup> Inicialmente considerada como uma variante da esclerose múltipla (EM) (ver Contexto histórico)<sup>1</sup>, a identificação de um autoanticorpo anti-aquaporina 4 (NMO-IgG do inglês *neuromyelitis optica immunoglobulin G*), específico<sup>2</sup> e patogénico<sup>3</sup>, veio defini-la como uma entidade imunopatologicamente distinta (ver Epidemiologia, Histopatologia e Etiopatogenia). Outras características, além da seropositividade para NMO-IgG, permitem o seu diagnóstico diferencial (ver Diagnóstico diferencial).<sup>4-6</sup> O relato de casos que não se enquadram integralmente na definição clássica de NMO na presença de seropositividade para NMO-IgG veio ampliar o espectro da NMO, na qual se inclui a mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (ver Clínica e Meios complementares de diagnóstico e terapêutica).<sup>5</sup> Foram propostos diferentes critérios de diagnóstico (ver Diagnóstico)<sup>7,8</sup>, de forma a estabelecer um diagnóstico precoce e um tratamento imediato (ver Tratamento) e, assim, prevenir recorrências e seus défices neurológicos (ver Prognóstico).<sup>9</sup>

O relato de um caso clínico de MTLE como espectro da NMO acompanhado no Serviço de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã (HPC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) (ver Apresentação) vem alertar para uma síndrome rara que requer um diagnóstico precoce e um tratamento imediato. Algumas características podem ser sugestivas, sendo a seropositividade para o NMO-IgG uma ferramenta útil na sua confirmação. Os fatores preditores de curso recorrente, logo, de mau prognóstico, influenciam a decisão terapêutica (Discussão).

## Objetivos

1. Rever o estado da arte da NMO e seu espectro, nomeadamente em relação à MTLE;
2. Apresentar e discutir um caso clínico de MTLE como espectro da NMO acompanhado no Serviço de Neurologia do HPC do CHCB.

## Metodologias

1. Revisão bibliográfica de literatura científica com recurso à base de dados bibliográfica *PubMed* e motor de pesquisa especializado *Google Scholar*, sem critérios de seleção temporais ou linguísticos, e utilizando como termos *neuromyelitis optica*, *Devic*

*disease, neuromyelitis optica spectrum disorders, longitudinally extensive transverse myelitis;*

2. Relato de um caso clínico de MTLE como espectro da NMO acompanhado no Serviço de Neurologia do HPC do CHCB com recurso ao respetivo processo clínico.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Aprovação do estudo de caso clínico pela Comissão de Ética para a Saúde (Anexo 1) e pelo Conselho de Administração do CHCB (em Anexo 2), após solicitado consentimento informado.

## Capítulo 2

### Neuromielite ótica e seu espectro

#### Contexto histórico

Segundo Jarius, S. e Wildermann, B. (2013:1-4), a doença foi relatada pela primeira vez por Eugène Devic (1858-1930), neurologista francês, em 1894, no Congresso Francês de Medicina em Lyon, como uma síndrome caracterizada pela associação, simultânea ou sequencial, de mielite aguda e neurite ótica, à qual denominou “*neuro-myélite optique aiguë*”. Ainda no mesmo ano, Fernand Gault (1873-1936), aluno de Devic, publicou a sua tese de doutoramento “*De la neuro-myélite optique aiguë*”, onde reviu a literatura e analisou o caso de Devic. No entanto, em 1907, Peppo Acchioté (1870-1916) propôs a designação “*maladie de Devic*” - em honra a Eugène Devic -, a qual acaba por prevalecer na literatura não-francesa.<sup>1</sup>

Desde então, a comunidade científica tem debatido a relação entre a NMO e outras doenças neuroinflamatórias, nomeadamente a EM. Em 1939, Russell Brain defendeu que as diferenças clínicas e patológicas entre ambas apenas refletiam diferenças de intensidade e duração de uma só mesma entidade.<sup>1</sup> Apesar de estudos posteriores apresentarem dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos que sugeriam uma clara distinção, foi sobretudo a imunopatologia que mais contribuiu para o reconhecimento da NMO enquanto entidade distinta.<sup>6</sup>

Apesar de muito sugerido um mecanismo imunomediado<sup>9-11</sup>, só em 2004 Lennon, V., Wingerchuk, D., Kryzer, T. *et al.* identificaram um autoanticorpo imunoglobulina G (IgG) com elevada especificidade para a NMO, NMO-IgG, não detetado na EM - e portanto bastante útil como biomarcador serológico no seu diagnóstico diferencial<sup>2</sup> -, que mais tarde se comprovou ter como alvo o canal de água aquaporina 4 (AQP4) expresso nos astrócitos, desencadeando múltiplos processos patogénicos.

É então proposto que a NMO seja uma canalopatia autoimune.<sup>3</sup>

O NMO-IgG veio também ampliar o espectro da NMO. Foram relatadas formas de apresentação clínica e radiológica não clássicas, incluindo eventos limitados espacialmente e lesões cerebrais, na presença de seropositividade para NMO-IgG, introduzindo o conceito de doenças do espectro da NMO.<sup>5</sup>

Neste sentido, Jarius, S. e Wildermann, B. (2013) defendem que a NMO e seu espectro constituem uma síndrome, mais do que uma doença isolada, pelo que o termo “doença de Devic” deve ser abandonado.<sup>1</sup>

O interesse da comunidade científica é despertado e novos estudos científicos são feitos (Figura 1).<sup>12</sup>

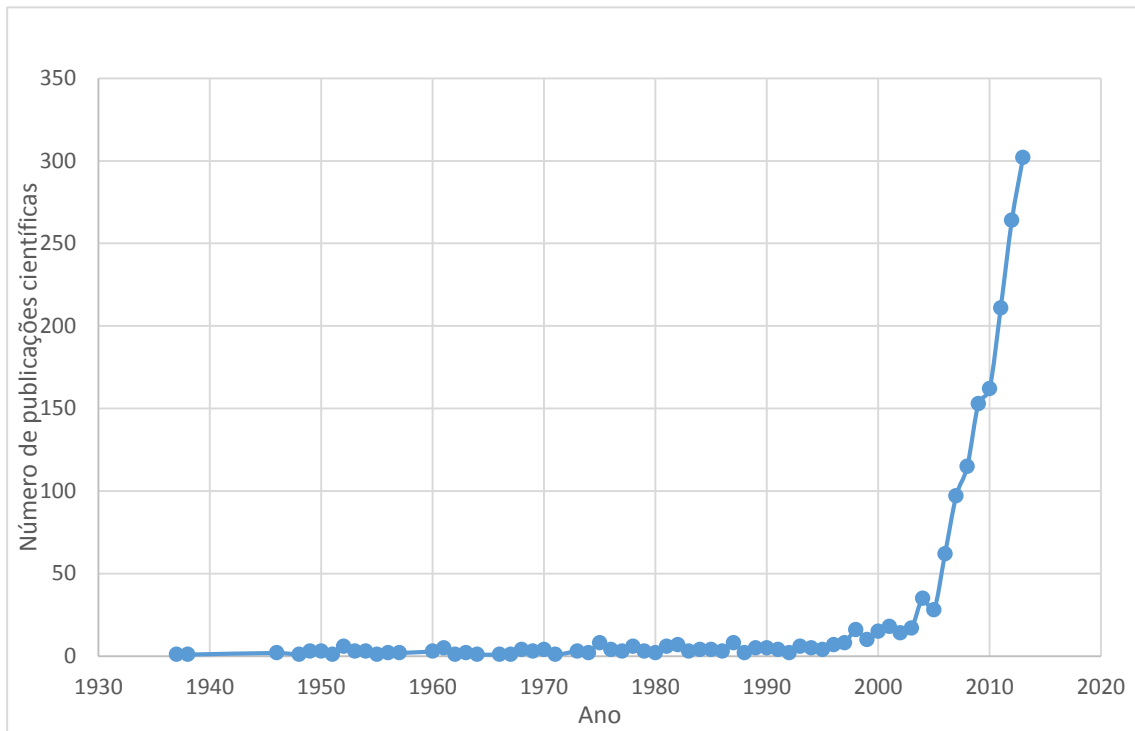


Figura 1 - Evolução do número de publicações científicas indexadas ao *PubMed*, utilizando o termo *neuromyelitis optica*, no período compreendido entre 1937 e 2013. Verifica-se um aumento exponencial das mesmas a partir de 2004, coincidente com a descoberta de Lennon, V., Wingerchuk, D., Kryzer, T. *et al.*.<sup>12</sup>

## Epidemiologia

A prevalência mundial da NMO é desconhecida. Estudos epidemiológicos revelam, no entanto, que esta varia significativamente consoante a região geográfica: Japão (0,32 por 10<sup>5</sup> pessoas-ano)<sup>13</sup>, Cuba (0,52 por 10<sup>5</sup> pessoas-ano)<sup>14</sup>, México (1 por 10<sup>5</sup> pessoas-ano)<sup>15</sup>, Martinique (14,3 por 10<sup>5</sup> pessoas-ano)<sup>16</sup>.

Segundo Wingerchuk, D., Lennon, V., Lucchinetti, C. *et al.* (2007), a NMO é relativamente comum nas raças não-brancas, constituindo entre 15% a 48% do total de doenças desmielinizantes.<sup>5</sup> De acordo com um estudo desenvolvido na Tailândia, 39,3% dos pacientes com doenças desmielinizantes apresentam seropositividade para o NMO-IgG.<sup>17</sup>

Em relação à raça caucasiana, segundo um estudo italiano, a NMO representa cerca de 1,5% do total de doenças desmielinizantes.<sup>18</sup> Em oposição, um estudo dinamarquês aponta para um peso significativamente superior, 26% do total de doenças desmielinizantes. Ainda neste estudo, as taxas de incidência anual e de prevalência de NMO são de 0.4 e 4.4 por 10<sup>5</sup> pessoas-ano, respetivamente<sup>19</sup>, o que vem contrapor estudos prévios que defendiam uma predileção racial por não caucasianos.<sup>9,10</sup>

Atinge, sobretudo, mulheres, principalmente na forma recorrente, enquanto que na forma monofásica não se verificam discrepâncias tão acentuadas no rácio sexo feminino:sexo masculino.<sup>9,10</sup> Outros estudos confirmam o predomínio do sexo feminino independentemente do grupo étnico ou racial.<sup>14-24</sup>

Embora existam relatos de casos na infância e em adultos de idade avançada, a maioria surge na 4.ª década de vida na forma recorrente, e em idade um pouco mais precoce na forma monofásica<sup>9,10</sup>, achados concordantes com outros estudos.<sup>15,18-20,22-24</sup>

Diversas patologias têm sido relatadas em associação com a NMO. Em 1997, Vernant, J., Cabre, P., Smadja, D. *et al.* relataram a presença concomitante de endocrinopatias na raça negra, nomeadamente, amenorreia, galactorreia, diabetes *insipidus*, hipotireoidismo e hiperfagia, propondo a existência de uma variante associada a endocrinopatias.<sup>25</sup> Também na raça branca e asiática foram relatados casos associados às patologias supracitadas, e ainda, à obesidade e à diabetes *mellitus*.<sup>26-28</sup> É de salientar que todos os casos clínicos descritos são do sexo feminino.<sup>25-28</sup>

Em 1999, Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* verificaram a presença de doenças autoimunes em 1/3 dos casos de NMO recorrente.<sup>9</sup> Jacob, A., Mckeon, A., Nakashima, I. *et al.* (2013) reuniram as mais frequentemente relatadas, sistémicas - lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren - e órgão-específicas - doença tiroideia, diabetes *mellitus* tipo 1, doença celíaca e *miastenia gravis*.<sup>29</sup> Mesmo na ausência de doença autoimune, verificou-se a presença de autoanticorpos circulantes em 67% dos casos de NMO.<sup>10</sup> Os anticorpos (Ac) sistémicos mais

frequentes são os Ac anti-nucleares [Ac anti-nucleares extraíveis (ENA) e Ac anti-DNA de dupla hélice] e dos órgãos específicos predominam os Ac anti-peroxidase, Ac anti-tireoglobulina, Ac relacionados com a doença celíaca e Ac anti-fosfolípidos.<sup>29</sup> Esta correlação com a autoimunidade indicia um mecanismo autoimune na patogênese da doença.

Parece existir também uma relação com doenças paraneoplásicas: Pittock, S. e Lennon, V. (2008) verificaram que 27% dos pacientes com NMO e seu espectro foram diagnosticados com uma neoplasia, a maioria carcinomas, principalmente, carcinoma da mama.<sup>30</sup>

Igualmente, infecções virais e bacterianas têm sido correlacionadas com a NMO. De acordo com Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* (1999), 23-30% dos casos de NMO foram precedidos por uma infecção gripal.<sup>9</sup> Os agentes infecciosos mais frequentemente descritos foram o vírus da varicela-zóster (VVZ) e o *mycobacterium tuberculosis*, ainda que sejam também relatados alguns casos de infecção por chlamydia, citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o vírus de Epstein-Baar (VEB).<sup>6</sup>

Por fim, foram relatados casos em que o quadro clínico de NMO se desenvolveu imediatamente após imunização, nomeadamente, após vacinação contra a gripe suína.<sup>9</sup>



## Histopatologia

O estudo anátomo-patológico das lesões de NMO é particularmente importante para uma melhor compreensão dos mecanismos celulares envolvidos na patogenia da doença e, conseqüentemente, para a implementação de formas de tratamento mais eficazes.

Em 2002, Lucchinetti, C., Mandler, R., McGavern, D. *et al.* examinaram 82 lesões de 9 casos de NMO confirmados clinicamente e encontraram características transversais a todos os casos: extensa desmielinização atingindo múltiplos segmentos da medula espinhal (Figura 2a), associada a cavitação, necrose e extensa lesão axonal (Figura 2b), em ambas as substâncias branca e cinzenta. Verificaram, também, perda pronunciada de oligodendrócitos. Nas lesões ativas, foram observados infiltrados inflamatórios constituídos por células polimorfonucleares (eosinófilos e neutrófilos) e mononucleares (macrófagos), assim como depósitos perivascularares de componentes de imunoglobulina e complemento em padrão *rim and rosette* (Figuras 2c e 2d) coincidentes com a distribuição normal de AQP4 nos processos podais dos astrócitos (ver Etiopatogenia). Identificou-se hialinização e fibrose vascular, o que, juntamente com a extensa ativação do complemento e com a infiltração eosinofílica, apoia o papel da autoimunidade humoral na patogênese da doença.<sup>11</sup>

Hinson, S., Romero, M., Popescu, B. *et al.* (2012) sublinharam ainda a presença de vacuolização na mielina adjacente compatível com edema.<sup>31</sup>

Em suma, os principais achados histopatológicos observados nas lesões de NMO são edema, inflamação, desmielinização e necrose. A NMO é, por isso, classificada como uma síndrome inflamatória e desmielinizante do SNC.<sup>31</sup>

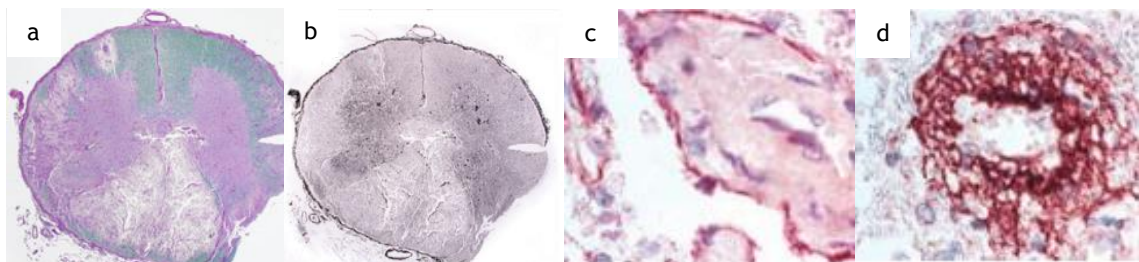


Figura 2 - Principais achados histopatológicos observados nas lesões de neuromielite ótica. a. Extensa desmielinização nas substâncias branca e cinzenta ao nível do segmento torácico da medula espinhal. b. Extensa lesão axonal, necrose e cavitação associada. c. Padrão *rim*. d. Padrão *rosette*.<sup>5,11</sup>

## Etiopatogenia

O NMO-IgG é um autoanticorpo imunoglobulina G seletivo para a AQP4, o canal de água mais predominante no SNC.<sup>3</sup>

A AQP4 consiste numa molécula tetramérica com um poro aquoso central presente em 2 isoformas *major*, uma longa (M1-AQP4) e uma curta (M23-AQP4), tendo esta última capacidade para se aglomerar entre si e formar complexos constituídos por séries de partículas ortogonais denominadas OAP (do inglês *orthogonal arrays of particles*).<sup>32</sup> É responsável pela regulação do transporte de água, glutamato e potássio, e embora também presente em células ependimárias e endoteliais, é expressa sobretudo na membrana plasmática dos processos podais dos astrócitos, nomeadamente na barreira hematoencefálica (BHE), nas sinapses e nos paranódulos adjacentes aos nódulos de Ranvier.<sup>29</sup> Além do SNC, também está presente noutros órgãos, incluindo rim e estômago.<sup>33</sup>

Os mecanismos celulares desencadeados pela interação NMO-IgG-AQP4 ainda não estão completamente esclarecidos. No entanto, estudos científicos *in vitro* e *in vivo* têm contribuído para a formulação de diferentes teorias.

Em 2009, Nicchia, G., Mastrototaro, M., Rossi, A. *et al.* concluíram que o NMO-IgG apresenta maior afinidade pela isoforma M23-AQP4 do que pela M1-AQP4, sugerindo uma preferência pelas OAP.<sup>34</sup>

Hinson, S., Romero, M., Popescu, B. *et al.* (2012) verificaram ainda que a exposição a NMO-IgG induz rápida internalização de M1-AQP4, enquanto que as M23-AQP4 organizadas em OAP se mantêm mais resistentes à sua internalização e ativam o complemento mais efetivamente do que as M1-AQP4 tetraméricas dispersas. É proposto então que a internalização diferencial de M1-AQP4 resulte na aglomeração de M23-AQP4 remanescente na membrana plasmática, com formação de grandes aglomerados de OAP, o substrato ideal para a ativação do complemento.<sup>31</sup> A ativação do complemento, já avançada por outros autores, culminaria em perda da integridade membranar, aumento da permeabilidade e lise astrocítica.<sup>35,36</sup>

Em 2008, Hinson, S., Roemer, S., Luchinetti, C. *et al.* verificaram infrarregulação dos canais de água AQP4 acoplada à infrarregulação do transportador 2 de aminoácido excitatório denominado EAAT2 (do inglês *excitatory amino acid transporter 2*). O EAAT2 é expresso seletivamente nos astrócitos e tem um papel fundamental na captura de glutamato nas sinapses excitatórias, sendo responsável por mais de 90% da sua absorção no SNC. Assim, foi sugerido que a AQP4 e o EAAT2 coexistam na forma de um complexo macromolecular e que a exposição da AQP4 ao NMO-IgG desencadeie a sua internalização - com eventual desregulação da homeostasia da água e edema - associada à internalização do EAAT2 - com consequente diminuição da captura de glutamato do espaço extracelular, desregulação da sua homeostasia e efeitos excitotóxicos potenciais que lhe advém.<sup>35</sup> A desregulação da homeostasia de água e

edema seriam consequência não só da internalização de AQP4<sup>35</sup>, como também de um bloqueio direto do fluxo de água.<sup>31</sup>

Marignier, R., Nicolle, A., Watrin, C *et al.* (2010) apresentaram resultados concordantes com os achados de Hinson, S., Roemer, S., Luchinetti, C. *et al.* (2008) e verificaram ainda diminuição da atividade da glutamina sintetase, enzima presente nos astrócitos responsável pela conversão de glutamato em glutamina. Deste modo, sugeriram que a exposição da AQP4 ao NMO-IgG resultaria em disfunção astrocítica, com consequente excitotoxicidade e dano oligodendrocítico.<sup>37</sup>

T. Vincent, P. Saikali, R. Cayrol *et al.* (2008) acrescentaram que, em consequência da internalização da AQP4, ocorrem alterações nos componentes celulares da unidade neurovascular que conduzem a um aumento da permeabilidade da BHE. Paralelamente, ocorre desgranulação das células *Natural Killer*, morte astrocítica por citotoxicidade celular dependente de anticorpo e recrutamento granulocítico através da BHE dependente do complemento.<sup>38</sup>

Ratelade, J. e Verkman, A. (2012) defendem que a citotoxicidade dependente do complemento (isto é, morte celular como consequência da ativação do complemento) é o principal mecanismo envolvido na patogenia da NMO. A citotoxicidade celular dependente do anticorpo (isto é, morte celular por ativação de células efectoras, incluindo as células *Natural Killer*) pode ter alguma contribuição. Consideram, no entanto, irrelevantes na patogenia da doença a alteração da função do alvo ou a internalização do alvo com redução da sua expressão na superfície da célula.<sup>32</sup> Na Tabela 1 encontram-se reunidas as alterações celulares consequentes da ligação anticorpo-antígeno e as referências bibliográficas que as suportam respetivamente.

Tabela 1 - Alterações celulares consequentes da ligação anticorpo-antígeno e referências bibliográficas que as suportam respetivamente.<sup>32</sup>

Consequências celulares da ligação anticorpo-antígeno	Referências
Alterações da função alvo	5
Internalização do alvo, redução da expressão na superfície da célula	5,16,18,19
Citotoxicidade dependente do complemento	5,16,17
Citotoxicidade celular dependente do anticorpo	19

Deste modo, é proposto que a ligação NMO-IgG-AQP4 ative o complemento, com formação do complexo de ataque à membrana e lesão astrocítica primária. O recrutamento consequente de células inflamatórias - granulócitos (neutrófilos e eosinófilos) e macrófagos - seria responsável pela rutura da BHE e aumento da sua permeabilidade, incrementando o acesso dos autoanticorpos circulantes ao parênquima do SNC. Secundariamente à reação inflamatória (e desgranulação neutrofílica) e à lesão astrocítica primária, os oligodendrócitos e os neurónios

danificar-se-iam (Figura 3). O mecanismo pelo qual o NMO-IgG circulante atravessa a BHE é desconhecido.<sup>32</sup>

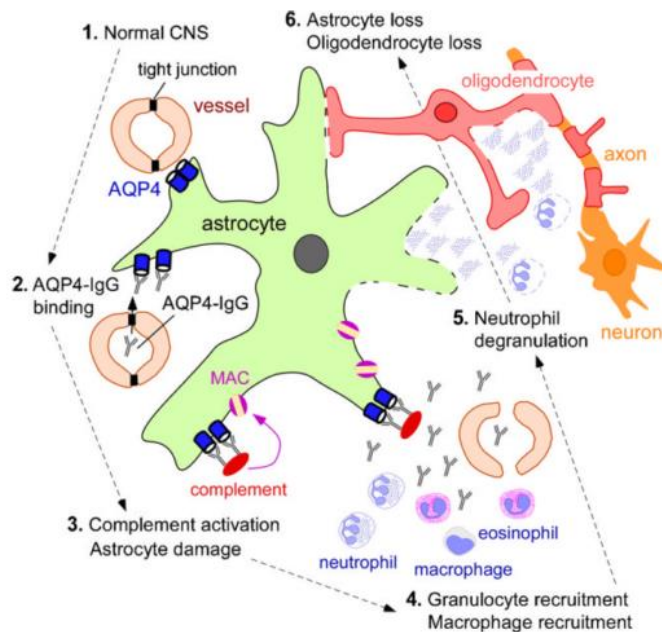


Figura 3 - Mecanismo patogênico da neuromielite ótica. Por um mecanismo ainda desconhecido, o NMO-IgG circulante atravessa a BHE e liga-se à AQP4 (2), ativando o complemento e causando dano astrocítico (3). Paralelamente, há recrutamento de macrófagos e granulócitos (4), com desgranulação neutrofílica (5) e perda de astrócitos e oligodendrócitos (6).<sup>32</sup>

Por fim, Chanson, J., Paolini, I., Collongues, N. *et al.* (2013) verificaram reatividade contra outros autoantígenos que não a AQP4 no soro de pacientes com NMO, como por exemplo, a proteína básica de mielina, razão pela qual sugerem a existência de outros alvos imunológicos envolvidos na patogênese da doença.<sup>39</sup>

O evento imunizante responsável pela produção de autoanticorpos NMO-IgG não é conhecido.<sup>5</sup>

## Clínica

O quadro clínico da NMO consiste na associação de episódios agudos e severos de mielite transversa e neurite ótica, num curso recorrente (2/3 dos casos de NMO<sup>9</sup>) ou monofásico.<sup>10,29</sup>

A mielite transversa cursa com paraplegia simétrica severa, perda sensitiva abaixo da lesão e disfunção vesical ou intestinal. Pode ser também acompanhada de sinal de Lhermitte, espasmos tónicos paroxísticos ou dor radicular, principalmente na doença recorrente. As lesões surgem preferencialmente entre os segmentos cervical e torácico médio, poupando geralmente as regiões torácica inferior e sacral.<sup>6,9</sup>

A neurite ótica, unilateral (mais frequente, principalmente na forma recorrente<sup>9</sup>) ou bilateral, manifesta-se frequentemente por dor ocular, acompanhada de perda de visão central e, ocasionalmente, de discromatopsia.<sup>6</sup>

Embora exista uma seletividade pelos nervos óticos e medula espinhal, outros territórios podem ser igualmente afetados. Deste modo, além do quadro clínico supracitado, outros sintomas neurológicos podem preceder ou acompanhar a NMO. O relato de casos que não se enquadram integralmente na definição clássica de NMO na presença de seropositividade para NMO-IgG veio ampliar o seu espectro de apresentação clínica e radiológica e introduzir o conceito de doenças do espectro da NMO. Nestas incluem-se formas limitadas de NMO (neurite ótica recorrente, mielite transversa recorrente) e lesões que afetam o cérebro, como por exemplo, o tronco cerebral (podendo manifestar-se por soluços e náusea intratável, insuficiência respiratória aguda neurogénica) ou o hipotálamo, cujo compromisso cursa com um quadro de secreção inapropriada de hormona antidiurética (Tabela 2).<sup>5,6,29</sup>

Tabela 2 - Doenças do espectro da neuromielite ótica.<sup>5</sup>

<b>Neuromielite ótica</b>	
<b>Formas limitadas de neuromielite ótica</b>	Evento único ou recorrente de mielite longitudinalmente extensa idiopática Neurite ótica: recorrente ou bilateral simultânea
<b>Esclerose múltipla oticospinal asiática</b>	
<b>Neurite ótica ou mielite longitudinalmente extensa com doença autoimune sistémica</b>	
<b>Neurite ótica ou mielite associada a lesões cerebrais típicas de neuromielite ótica (hipotálamo, corpo caloso, periventricular ou tronco cerebral)</b>	

Como referido anteriormente, a forma recorrente da NMO é a mais frequente e geralmente está relacionada com o sexo feminino e uma idade por ocasião de início mais tardia, apresenta intervalo entre eventos longo (mais de 3 meses) e está associada a autoimunidade sistémica. Por outro lado, a forma monofásica da NMO cursa com eventos temporalmente mais próximos entre si e os surtos são mais severos, embora a longo prazo apresentem boa recuperação funcional.<sup>9</sup>

## Meios complementares de diagnóstico e terapêutica

Além da clínica, importa recorrer a meios complementares de diagnóstico e terapêutica que permitam distinguir a NMO de outras hipóteses de diagnóstico e confirmar o seu diagnóstico.

Durante as, o líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta caracteristicamente aumento dos níveis de proteínas totais e marcada pleocitose (mais de 5 células/mm<sup>3</sup>) com uma elevada proporção de polimorfonucleares.<sup>10,40</sup> No entanto, Matà, S. e Lolli, F. (2011) referem que apenas 10-20% dos pacientes exibem este padrão<sup>6</sup>, resultados concordantes com outros estudos.<sup>17,19</sup> Na maioria dos casos, não são detetadas bandas oligoclonais (BOC), e quando presentes (27% dos casos), acabam por desaparecer.<sup>10,41</sup> Estes dados são compatíveis com outros estudos, onde a percentagem de casos negativos para a síntese intratecal de IgG varia entre 64% e 80%.<sup>14,17,19,24</sup> Estes achados laboratoriais acabam por normalizar durante as remissões.<sup>40</sup>

De referir que a deteção de NMO-IgG no soro apresenta maior sensibilidade do que no LCR, pelo que esta última deve ser reservada para casos seronegativos para NMO-IgG com elevada suspeita para NMO e seu espectro.<sup>29</sup>

Takano, R., Misu, T., Takahashi, T. *et al.* (2010) analisaram a presença de biomarcadores de dano astrocítico no LCR de pacientes com NMO, EM e outras doenças neurológicas, e verificaram aumento dos níveis da proteína ácida fibrilar glial durante a fase aguda da NMO, em comparação com os restantes, obtendo uma sensibilidade e especificidade de 91% e 77%, respetivamente.<sup>42</sup>

Como mencionado anteriormente, a deteção do autoanticorpo serológico NMO-IgG permite, por um lado, distinguir a NMO de outras doenças neuroinflamatórias e, por outro lado, identificar formas limítrofes de NMO, nas quais se inclui a MTLE. Como será referido mais adiante, também apresenta implicações prognósticas e terapêuticas. Aquando da sua descoberta por imunofluorescência indireta, Lennon, V., Wingerchuk, D., Kryzer, T. *et al.* (2004) apresentaram uma sensibilidade e especificidade de 73% e 91% para NMO, respetivamente, e detetaram o marcador em 50% dos pacientes com síndromes de elevado risco de progressão para NMO.<sup>2</sup> Waters, P., McKeon, A., Leite, M. *et al.* (2012) compararam a sensibilidade e especificidade de diferentes técnicas para deteção de anticorpos NMO-IgG. O ensaio por imunofluorescência indireta utilizando como substrato antigénico células que expressam AQP4 recombinante disponíveis comercialmente (EUROIMMUN®) apresentou elevada sensibilidade e excelente especificidade, de 68.3% e 100%, respetivamente. Ademais, é um teste simples, passível de ser executado em plataformas automáticas atualmente disponíveis e com exigência mínima de reagentes, permitindo a sua prática mesmo por laboratórios não especializados. Sugerem, portanto, o seu uso rotineiro para a deteção de NMO-IgG.<sup>43</sup>

Perante um episódio de mielite transversa, a ressonância magnética nuclear (RMN) medular revela caracteristicamente lesões centromedulares extensas longitudinalmente, atingindo 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos, condição compatível com um quadro de MTLE. Na fase

aguda, são geralmente expansivas, hiperintensas em T2 e realçam com contraste.<sup>9,10,44</sup> Como já referido, as lesões surgem preferencialmente entre os segmentos cervical e torácico médio, poupando geralmente as regiões torácica inferior e sacral.<sup>9</sup>

Na presença de um quadro de neurite ótica em fase aguda, a RMN cerebral e da órbita pode mostrar edema dos nervos óticos com captação de contraste.<sup>45</sup> Embora inicialmente os estudos apontassem para o não envolvimento cerebral<sup>9,10</sup>, hoje sabe-se que lesões cerebrais podem estar presentes.<sup>44</sup> Num estudo de Pittock, S., Lennon, V., Krecke, K. *et al.* (2006), foram detetadas alterações na RMN cerebral em 60% dos casos de NMO, a maioria assintomáticas.<sup>45</sup> Também Kim, W., Park, M., Lee, S. *et al.* (2010) apresentaram um estudo onde 79% dos casos de NMO e seu espectro NMO-IgG positivos apresentavam lesões cerebrais, dos quais uma percentagem relativamente superior (45%) eram sintomáticos.<sup>46</sup> Quando presentes, a maioria são inespecíficas. Porém, por vezes a localização parece ser relativamente específica, correspondendo a regiões com elevada expressão de AQP4, nomeadamente no hipotálamo e região periventricular.<sup>46,47</sup> Pode ocorrer também atingimento do tronco cerebral, isolado ou como extensão cranial de lesão medular cervical.<sup>9,46</sup>

Também os potenciais evocados somatossensitivos e visuais encontram-se frequentemente alterados, em 86% e 83-90% dos casos, respectivamente.<sup>14,19</sup> Estes últimos foram relatados também em casos assintomáticos (10%).<sup>19</sup>

## Diagnóstico diferencial

Perante um quadro clínico de mielite transversa e/ou neurite ótica, importa realizar o diagnóstico diferencial entre NMO e seu espectro e EM uma vez que os respectivos tratamentos e prognósticos diferem entre si - inclusive, algumas formas de tratamento da EM podem exacerbar a NMO<sup>29</sup>. Neste sentido, a Tabela 3 reúne as principais diferenças epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas que permitem distinguir a NMO da EM.

Tabela 3 - Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas que diferenciam a neuromielite ótica da esclerose múltipla.<sup>4,6</sup>

	Neuromielite ótica	Esclerose múltipla
Idade média de início dos sintomas	39 anos	29 anos
Sexo	Feminino (80-90%)	Feminino (60-70%)
Coexistência de doenças autoimunes	Frequente (30-50%)	Raro
Distribuição	Nervos óticos, medula espinhal	Substância branca
Curso	Recorrente (80-90%), monofásico (10-20%). Raramente secundariamente progressiva.	Recorrente-remitente (85%), primariamente progressiva (15%). Não monofásica. Frequentemente secundariamente progressiva.
Surto	Severo	Leve
Insuficiência respiratória	Frequente	Raro
Células no LCR	Pleocitose marcada, células polimorfonucleares	Pleocitose leve, células mononucleares
BOC no LCR	Raro (15-30%)	Frequente (85%)
NMO-IgG	Frequente (62%)	Ausente
RMN medular	Lesões centrais longitudinalmente extensas (3 ou mais segmentos vertebrais)	Lesões periféricas em curtos segmentos
RMN cerebral	Normal, lesões inespecíficas ou lesões específicas para NMO (10%)	Lesões múltiplas na substância branca periventricular

Importa reconhecer que ambas atingem sobretudo mulheres, mas de idade mais avançada e frequentemente em associação com doenças autoimunes no caso da NMO. Como referido anteriormente, a NMO apresenta seletividade para os nervos óticos e medula espinhal - embora possa afetar outros territórios -, enquanto que a EM afeta a substância branca independentemente da região. É frequente um curso recorrente tanto na EM como na NMO, sendo os surtos mais severos nesta última. Cursa, por vezes, com insuficiência respiratória (devido a mielite cervical), o que é raro ocorrer na EM. Também as características do LCR diferem, com pleocitose marcada, predomínio de células polimorfonucleares e ausência de BOC tipicamente na NMO. O NMO-IgG está ausente na EM. Na RMN medular encontram-se lesões



centrais e mais extensas do que na EM, enquanto que na RMN cerebral não se verificam alterações ou, quando presentes, são inespecíficas, ou específicas para NMO em 10% dos casos. Já as lesões múltiplas na substância branca periventricular são bastante características de EM.<sup>46</sup>

Outras doenças devem ser colocadas como hipóteses de diagnóstico e devidamente excluídas, principalmente quando tratáveis. A Tabela 4 reúne as diferentes hipóteses de diagnóstico: doenças desmielinizantes, doenças do tecido conjuntivo, vasculite e síndromes autoimunes, infeções, tóxica e nutricional, neoplásico e vascular.<sup>48</sup>

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial de neuromielite ótica.<sup>48</sup>

<b>Doenças desmielinizantes</b>	Esclerose múltipla Encefalomielite disseminada aguda Adrenomieloneuropatia
<b>Doenças do tecido conjuntivo, vasculites e doenças autoimunes</b>	Doença de Sjögren Lúpus eritematoso sistémico Artrite reumatoide Doença mista do tecido conjuntivo Esclerodermia Síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico Vasculite do SNC Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos Encefalopatia de Hashimoto Sarcoidose
<b>Infeções</b>	Viral [vírus varicela-zóster, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus linfotrópico da célula T humana, hepatite B, arbovírus (vírus do oeste do nilo), enterovírus, vírus herpes simples] Bacteriana (doença de Lyme, sífilis, tuberculose, micoplasma)
<b>Tóxica e nutricional</b>	Défice de vitamina B12 Défice de cobre Clioquinol
<b>Neoplásico</b>	Linfoma Glioma espinhal Paraneoplásico
<b>Vascular</b>	Acidente vascular cerebral Malformação arteriovenosa espinhal

## Diagnóstico

Em 1999, Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* propuseram pela primeira vez critérios de diagnóstico para a NMO que facilitavam a sua distinção da EM.<sup>9</sup> Em 2006, estes foram revistos e a seropositividade para o NMO-IgG foi um dos parâmetros incorporados (Tabela 5)<sup>7</sup>, tendo sido mais tarde validados com uma especificidade superior (83.3% vs. 25%) mas sensibilidade ligeiramente inferior (87.5% vs. 93.7%) quando comparados com os primeiros.<sup>49</sup>

Tabela 5 - Critérios de diagnóstico para a neuromielite ótica revistos por Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* (2006).<sup>7</sup>

<b>Neuromielite ótica definitiva</b>
<b>Critérios absolutos</b>
1. Neurite ótica.
2. Mielite aguda.
<b>Critérios de suporte (≥ 2)</b>
1. RMN medular com lesão medular extensa que se estende por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos em T2, hipointensa em T1 quando obtida durante um episódio agudo.
2. RMN cerebral sem critérios de diagnóstico para esclerose múltipla.
3. Positividade para NMO-IgG no soro.

Em 2008, Miller, D., Weinshenker, B., Filippi, M. *et al.* propuseram um conjunto de critérios de diagnóstico para a NMO que excluem, à semelhança dos anteriores, síndromes inaugurais ou limitadas de NMO (Tabela 6).<sup>8</sup>

Tabela 6 - Critérios de diagnóstico para a neuromielite ótica propostos por Miller, D., Weinshenker, B., Filippi, M. *et al.* (2008).<sup>8</sup>

<b>Neuromielite ótica definitiva</b>
<b>Critérios absolutos (todos são exigidos, mas podem ser separados por um intervalo não especificado)</b>
1. Neurite ótica.
2. Mielite transversa com RMN medular com lesão medular extensa que se estende por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos em T2, hipointensa em T1 quando obtida durante um episódio agudo (MTLE).
3. Sem evidência de sarcoidose, vasculite, lúpus eritematoso sistémico ou síndrome de Sjögren manifestados clinicamente, ou outra explicação para a síndrome.
<b>Critérios de suporte (≥ 1)</b>
1. RMN cerebral normal ou sem critérios de diagnóstico para esclerose múltipla.
2. Positividade para NMO-IgG no soro ou LCR.

De notar que a principal diferença dos critérios de 2006 para os de 2008 é a substituição do critério absoluto de mielite aguda (apenas clínico) por mielite transversa com evidência de lesão medular extensa que se estende por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos (MTLE:

clínico e radiológico), considerando que a presença de MTLE é característico e deve sugerir o diagnóstico de NMO ou seu espectro. Outra diferença reside no facto dos critérios mais recentes incorporarem como critério de suporte a positividade para NMO-IgG, tanto no soro como no LCR, enquanto os mais antigos apenas consideram a seropositividade para NMO-IgG. Nos critérios de 2008 a ausência de outra doença autoimune é mandatória e em ambos é obrigatória a associação de episódios de neurite ótica e mielite transversa para o diagnóstico definitivo de NMO, excluindo doenças do seu espectro.

Os critérios de diagnóstico para EM baseiam-se nos critérios de McDonald 2010.<sup>50</sup>

Segundo Collongues, N., Marignier, R., Zéphir, H. *et al.* (2010), a importância do NMO-IgG no diagnóstico de NMO não deve ser sobrestimada: apenas 54% dos 111 pacientes testados era seropositiva e este só foi necessário para confirmar o diagnóstico de NMO em 10% dos casos. Nos restantes 90%, a associação de neurite ótica, MTLE e RMN cerebral inicial negativa foi suficiente. Além disso, defendem que os critérios de 2008, em comparação com os de 2006, podem apresentar menor sensibilidade, principalmente em quadros iniciais da doença.<sup>22</sup>

Já em 2007, Wingerchuk, D., Lennon, V., Lucchinetti, C. *et al.* verificaram que 10-25% dos pacientes clinicamente diagnosticados com NMO eram seronegativos para NMO-IgG.<sup>5</sup>

Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M. *et al.* (2010) elaboraram no âmbito das *guidelines* da Federação Europeia das Sociedades Neurológicas (EFNS do inglês *European Federation of Neurological Societies*) um algoritmo para o diagnóstico de doenças do espectro da NMO que não reúnem critérios de diagnóstico para NMO, nomeadamente para formas limitadas espacialmente (MTLE, neurite ótica isolada recorrente ou neurite ótica bilateral) (Figura 4).<sup>51</sup>

De realçar o papel da seropositividade para NMO-IgG no diagnóstico das doenças do espectro da NMO. Na presença de MTLE, neurite ótica isolada recorrente ou neurite ótica bilateral, a positividade para NMO-IgG no soro permite estabelecer o diagnóstico definitivo; na sua ausência, existem critérios que permitem estabelecer como diagnóstico provável, nomeadamente, uma RMN cerebral negativa (sem lesões), ou uma RMN cerebral positiva com lesões típicas de NMO e LCR negativa para BOC. A presença de alterações nos potenciais evocados somatossensitivos (MTLE) ou visuais (neurite ótica isolada recorrente ou neurite ótica bilateral) reforça o diagnóstico provável, caso os critérios anteriores estejam reunidos.

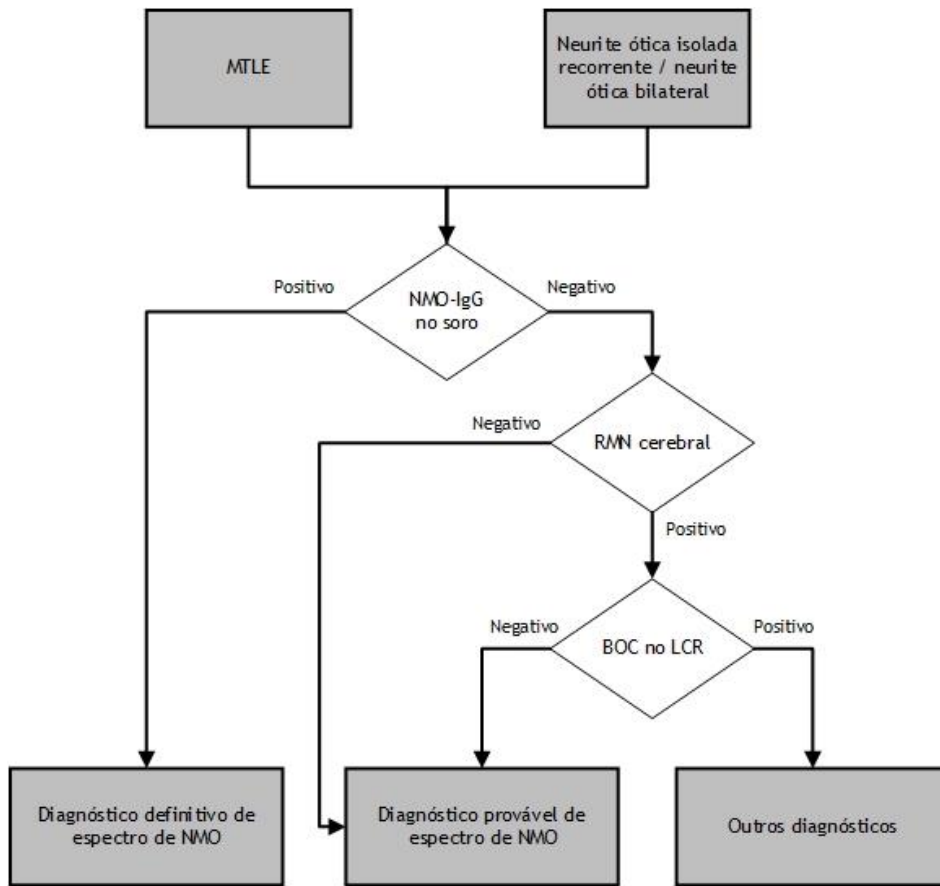


Figura 4 - Algoritmo diagnóstico de doenças do espectro da neuromielite ótica adaptado de Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M. *et al.* (2010).<sup>51</sup>

## Tratamento

Segundo Jacob, A., Mckeon, A. e Nakashima, I. *et al.* (2013), o tratamento da NMO engloba quatro componentes - tratamento agudo dos surtos, de manutenção, sintomático e de reabilitação.<sup>29</sup>

O tratamento agudo imediato dos surtos é fundamental para reduzir o risco de défices neurológicos permanentes. Perante um surto, o tratamento de 1.<sup>a</sup> linha é corticoterapia imediata na forma de 1 g/dia de metilprednisolona endovenosa (ev) durante 5 dias consecutivos, seguida de 1 mg/kg de peso corporal de prednisona oral (po) durante 1 mês. Nos casos refratários às elevadas doses de esteroides ev e na presença de défices neurológicos severos, a plasmaferese é o tratamento de 2.<sup>a</sup> linha - 5-7 plasmafereses durante um período de 2 semanas. Se entretanto for confirmada a positividade para NMO-IgG, o que indica um elevado risco de recorrência<sup>52</sup>, ou em caso de surtos severos e sem recuperação, deverá ser introduzida imunossupressão adicional e reduzida gradualmente a dose de corticoides nos 6-12 meses seguintes. Caso contrário (NMO-IgG negativo), a redução da corticoterapia poderá ser realizada mais precocemente.<sup>29,51</sup>

Como referido, o tratamento de manutenção passa pela introdução de imunossupressão adicional, de forma a prevenir mais recorrências, com redução gradual da corticoterapia e respetivos efeitos adversos. A azatioprina é o tratamento de 1.<sup>a</sup> linha e deve ser iniciado em doses baixas, aumentando gradualmente até atingir a dose de 2.5-3 mg/kg/dia po, em associação ou não com corticoterapia. Caso ocorram efeitos adversos, o tratamento de 2.<sup>a</sup> linha consiste em micofenolato mofetil (1-3 g/dia) ou em metotrexato. Se mesmo com o tratamento de 1.<sup>a</sup> linha adequado ocorrer recorrências, este deverá ser substituído por rituximab, mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 meses durante 9 meses) ou ciclofosfamida (7-25 mg/kg cada mês durante 6 meses). Plasmafereses terapêuticas ocasionais poderão ser úteis.<sup>29</sup>

É de salientar que alguns fármacos utilizados no tratamento da EM não mostram ser tão eficazes no tratamento da NMO<sup>53</sup> ou, inclusivamente, aumentam o número de recorrências e os títulos de NMO-IgG<sup>54,55</sup>. É o caso do interferão beta que está atualmente contraindicado para o tratamento da NMO.<sup>29</sup> Este facto vem reforçar mais uma vez a importância do diagnóstico diferencial antes da sua abordagem terapêutica.

Com o conhecimento que se tem adquirido na última década sobre a imunopatogénese da NMO, novos fármacos têm sido estudados. O eculizumab, um anticorpo monoclonal que inibe a fração C5 do complemento, mostrou recentemente reduzir o número de surtos por ano de 3 (antes do tratamento) para 0 (depois de 12 meses de tratamento), além de estabilizar ou melhorar os défices neurológicos, com boa tolerância.<sup>56</sup> Destaca-se, também, o aquaporinab, um anticorpo monoclonal não patogénico com elevada afinidade pela AQP4 que atua ao prevenir a ligação NMO-IgG-AQP4, responsável pelo desencadear da doença<sup>57</sup>, e ainda pequenas moléculas que

mostraram atuar pelo mesmo princípio, como é o caso do arbidol antivírico. A aplicabilidade destes fármacos carece de mais estudos<sup>58</sup>.

Os algoritmos terapêuticos para o tratamento agudo dos surtos e de manutenção, propostos de acordo com Jacob, A., Mckeon, A. e Nakashima, I. *et al.* (2013) e Sellner, J., Boggild, M, Clanet, M. *et al.* (2010), encontram-se nas Figuras 5 e 6, respectivamente.<sup>29,51</sup>

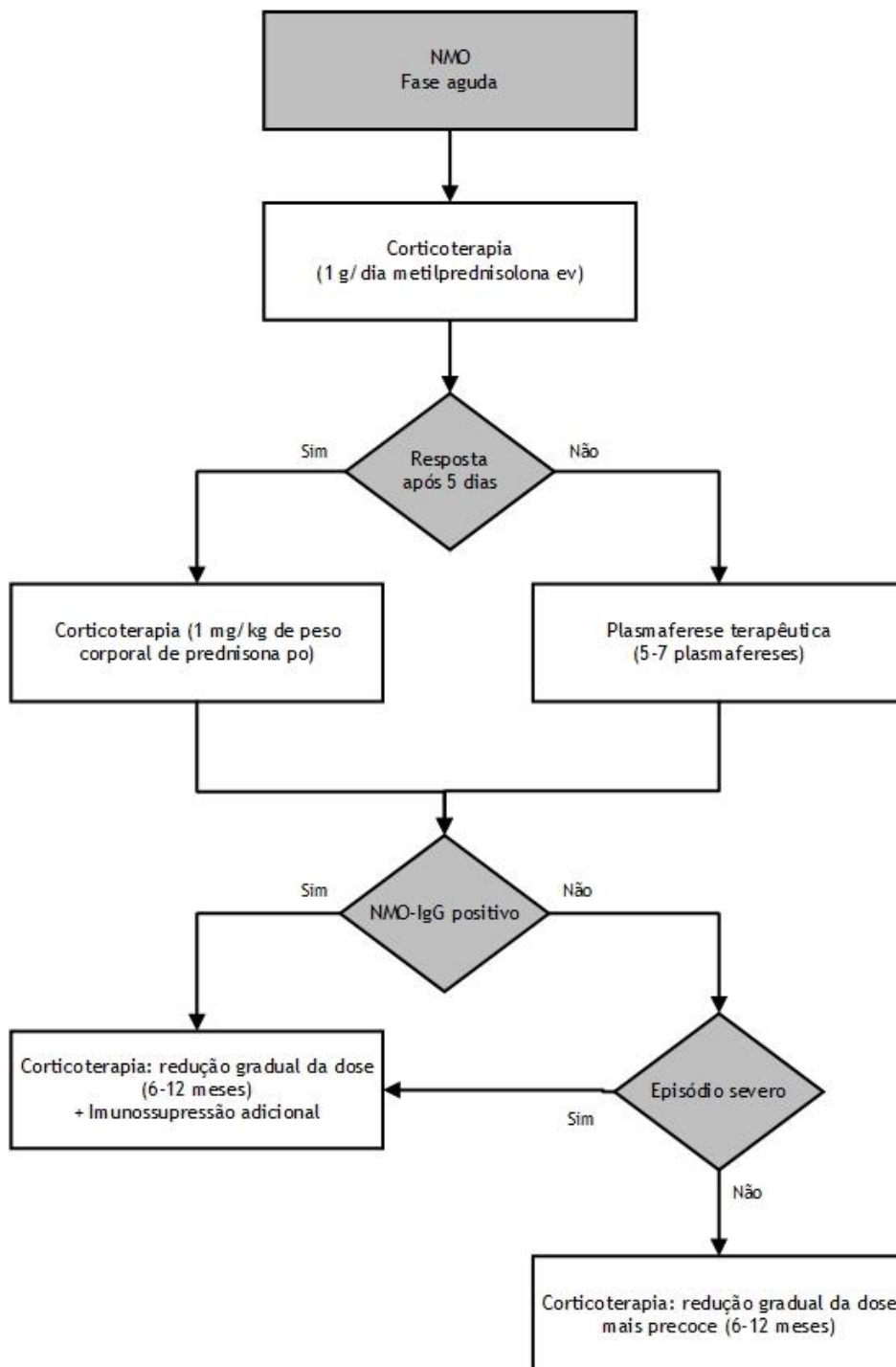


Figura 5 - Algoritmo terapêutico para o tratamento agudo dos surtos proposto de acordo com Jacob, A., Mckeon, A. e Nakashima, I. *et al.* (2013) e Sellner, J., Boggild, M, Clanet, M. *et al.* (2010).<sup>29,51</sup>

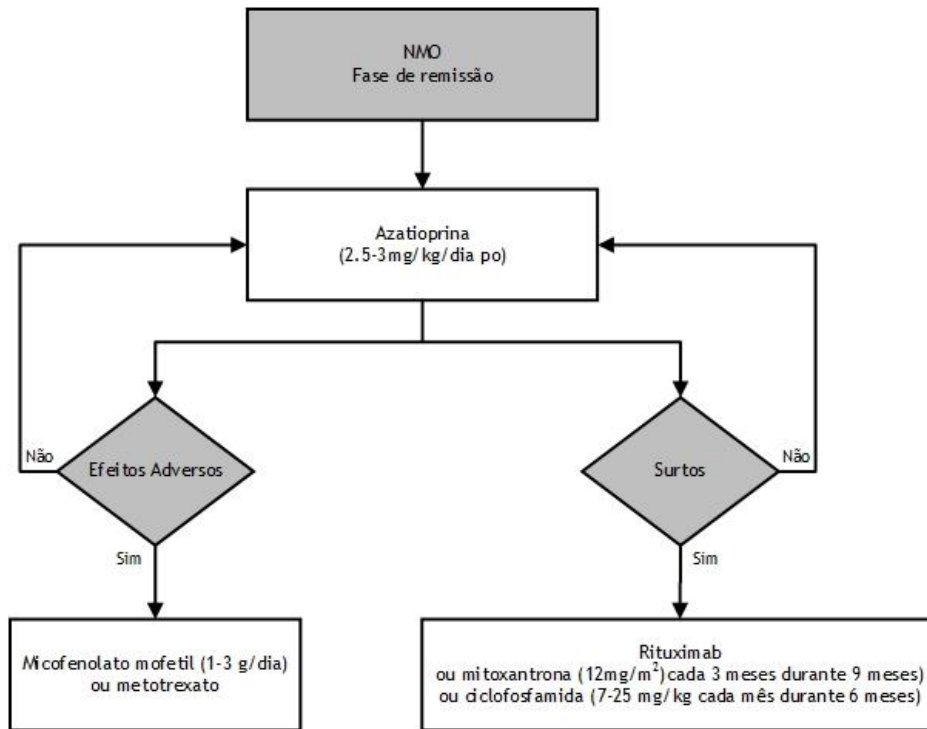


Figura 6 - Algoritmo terapêutico para o tratamento de manutenção proposto de acordo com Jacob, A., Mckeon, A. e Nakashima, I. *et al.* (2013) e Sellner, J., Boggild, M, Clanet, M. *et al.* (2010).<sup>29,51</sup>

Tanto o alívio dos sintomas, como a reabilitação, adquire um papel importante na qualidade de vida do doente. Os espasmos tónicos paroxísticos, bastante dolorosos, podem ser resolvidos com 100-400mg/dia de carbamazepina. Já outros défices neurológicos podem ser irreversíveis e exigir o seguimento por uma equipa multidisciplinar especializada (Figura 7).<sup>29</sup>



Figura 7 - Equipa multidisciplinar. Segundo Jacob, A., Mckeon, A. e Nakashima, I. *et al.* (2013), a equipa multidisciplinar deve ser constituída pelo médico (neurologista, oftalmologista), enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, dietista e psicólogo.<sup>29</sup>

Por fim, a reter que o tratamento das doenças do espectro da NMO, incluindo os casos de MTLE e de neurite ótica recorrente ou bilateral, deverá seguir as mesmas orientações que o tratamento da NMO.<sup>6,29,51</sup>

## Prognóstico

Em comparação com a EM, a NMO cursa com surtos mais severos, frequentemente associados a uma recuperação mais incompleta, pelo que apresenta, em geral, pior prognóstico.<sup>5</sup>

Dentro das diferentes formas de NMO, a monofásica é aquela cujos episódios de mielite transversa e neurite ótica se apresentam mais exuberantes, com pior recuperação funcional. Porém, a longo prazo, é a NMO recorrente que culmina com déficit neurológico mais severo e permanente, entre os quais se incluem paraplegia e cegueira, e por isso apresenta pior prognóstico.<sup>9</sup>

É de salientar que os doentes seropositivos para NMO-IgG estão em maior risco de sofrer uma recorrência e associam-se, portanto, a um pior prognóstico.<sup>52,59,60</sup>

Na Tabela 7 estão reunidos os fatores preditores de um curso recorrente de NMO e, conseqüentemente, de mau prognóstico.<sup>5,52,59-61</sup>

Segundo Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* (1999), cerca de 1/3 dos casos de NMO recorrente morre de insuficiência respiratória neurogênica por atingimento do tronco cerebral.<sup>9</sup> Os estudos mais recentes apontam para a ocorrência de disfunção respiratória em 20% dos casos, por vezes necessitando de ventilação invasiva, mas sendo raramente mortal.<sup>62</sup>

A descoberta do NMO-IgG veio permitir um diagnóstico e tratamento mais precoces, melhorando os índices de morbidade e mortalidade; um estudo científico levado a cabo por Kitley, J., Leite, M., Nakashima, I. *et al.* (2012) apresentou uma mortalidade de 9%, sendo inferior quando considerada apenas a mortalidade diretamente relacionada com a NMO.<sup>63</sup>

Tabela 7 - Fatores de mau prognóstico para a neuromielite ótica.<sup>5,52,59-61</sup>

<b>Fatores de mau prognóstico</b>
Intervalo entre os 2 primeiros eventos clínicos longo (> 3 meses)
Idade avançada por ocasião de início
Sexo feminino
Mielite transversa com déficit motor pouco severo
História de doença autoimune
Elevada frequência de surtos durante os 2 primeiros anos de doença
Boa recuperação motora após a mielite transversa
Severidade do 1.º surto
Seropositividade para NMO-IgG



## Capítulo 3

### Estudo de caso clínico

#### Apresentação

M.H.A., do sexo feminino e raça caucasiana, de 60 anos de idade, em aparente estado de saúde até à madrugada de dia 27/09/2012, altura em que inicia quadro clínico súbito de lombalgia intensa que motiva o seu despertar, mas que acaba por ceder com a toma de diclofenac. Refere sentir na manhã seguinte parestesias nas extremidades distais de ambos os membros inferiores (MI) (“pés lesos”), de maior intensidade à direita, motivo pelo qual recorre pela primeira vez ao Serviço de Urgência (SU) do HPC do CHCB, onde são realizadas radiografias da coluna lombar e da bacia, sem alterações.

Durante as semanas seguintes, verifica agravamento progressivo do quadro clínico, com lombalgia, e dor e paraparésia dos MI, motivo pelo qual recorre ao SU do HPC do CHCB nos dias 14/10/2012 e 16/10/2012, tendo sido neste último prescrito metamizol, cetoprofeno e tiocolquicosido para o domicílio.

Por persistência do quadro clínico apesar de cumprida a terapêutica prescrita, recorre novamente ao SU do HPC do CHCB no dia 18/10/2012, onde além dos sintomas supracitados, apresenta hipoestesia dos MI até ao nível D10 e retenção urinária e fecal, tendo sido internada no Serviço de Ortopedia.

Tem como antecedentes patológicos hipertensão arterial controlada farmacologicamente, insuficiência venosa dos MI, excesso de peso e obstipação crónica. Fez histerectomia total com anexectomia bilateral, ocasionando menopausa cirúrgica aos 46 anos de idade com terapia hormonal de substituição. Nega doença cardíaca, respiratória, renal, endócrina ou autoimune. Desconhece alergias medicamentosas, alimentares ou a outros alergénios. Nega hábitos tabágicos ou etílicos.

Como medicação habitual faz losartan 100 mg/dia po, ácido acetilsalicílico 100 mg/dia po, pantoprazol 20 mg/dia po, escitalopram 10 mg/dia po e cloxazolam 2 mg/dia po.

Como antecedentes familiares há que destacar o pai falecido por cancro do cólon e uma neta com Síndrome de Down.

Em relação à sua história social, tem a 4.ª classe, é reformada e ex-operária na indústria dos lanifícios, casada e vive com o marido e com uma neta, da qual é sua cuidadora, numa habitação com condições básicas de habitabilidade.

Foi iniciado o protocolo de traumatismos vertebro-medulares com metilprednisolona 8 g/dia ev durante 48 horas - apesar de negado qualquer traumatismo. À entrada no SU, apresentava analiticamente linfopenia ( $1.4 \cdot 10^3/\text{ul}$ ) e hiperglicemia (117 mg/dl) ligeiras, alanina aminotransferase (39 u/l) e lactato desidrogenase (513 u/l) elevadas, e proteína C reativa negativa (0.13 mg/dl). A tomografia computadorizada (TC) dorso-lombar revelou alterações degenerativas irrelevantes para o quadro clínico (Tabela 8). Durante o internamento manteve queixas de paraparésia e hipoestesia dos MI, predominantes à direita, tendo sido realizada RMN medular onde se evidenciou “extensa alteração de sinal medular de D1-D11, mais expressivo em D4-D5 e D8-D10, com hipersinal em T2 e correspondente hipossinal em T1, centromedular de ligeiro predomínio anterior, com discreta expansão da medula espinhal nos segmentos de maior expressão e sem captação de contraste” (Figuras 8 e 9).



Figura 8 - RMN medular em T1 (19/10/2012).



Figura 9 - RMN medular em T2 (19/10/2012).

É pedido apoio à Neurocirurgia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra no dia 23/10/2012, de onde regressa sem indicação cirúrgica.

No dia 25/10/2012 foi transferida para o Serviço de Neurologia. Ao exame neurológico, apresenta paraparésia dos MI a partir de D5-D6, de maior intensidade à direita e proximalmente (força de flexão das coxas grau 3 à direita e grau 4- à esquerda, de flexão das pernas grau 3 à direita e grau 4 à esquerda, de extensão das pernas grau 4 bilateralmente e dorsoflexão do pé grau 4- à direita e 4 à esquerda), hipoestesia dos MI a partir de D9/D10, reflexos miotáticos normativos nos membros superiores (MS) e vivos nos MI, e reflexos cutâneos plantares em extensão bilateral. É adicionada à terapêutica metilprednisolona 1 g/dia ev administrada em 500 ml de soro fisiológico durante 72 horas e solicitado apoio da fisioterapia.

A 08/11/2012 foi realizada RMN vertebro-medular dorsal de controlo que revelou uma evolução favorável dos achados eletromagnéticos iniciais (Tabela 8).

A 13/12/2012 desenvolve em 2 horas novo episódio de dorsalgia, paraparésia e hipoestesia dos MI e retenção urinária. Ao exame neurológico, apresenta paraparésia flácida dos MI, com maior compromisso à direita (força proximal grau 2/3 e distal grau 1/2) do que à esquerda (força proximal grau 3 e distal grau 2/3), hipoestesia dos MI a partir do terço distal da coxa, reflexos

patelares hiperativos e cutâneos plantares novamente em extensão bilateral. Na RMN vertebro-medular cervical e dorsal visualizam-se “imagens de hipersinal em T2 de C2-D6, que se apresentam com hipossinal difuso em T1 e com áreas de captação anormal a nível da transição bulbomedular anterior, em C2, D2 e D4” (Figura 10).

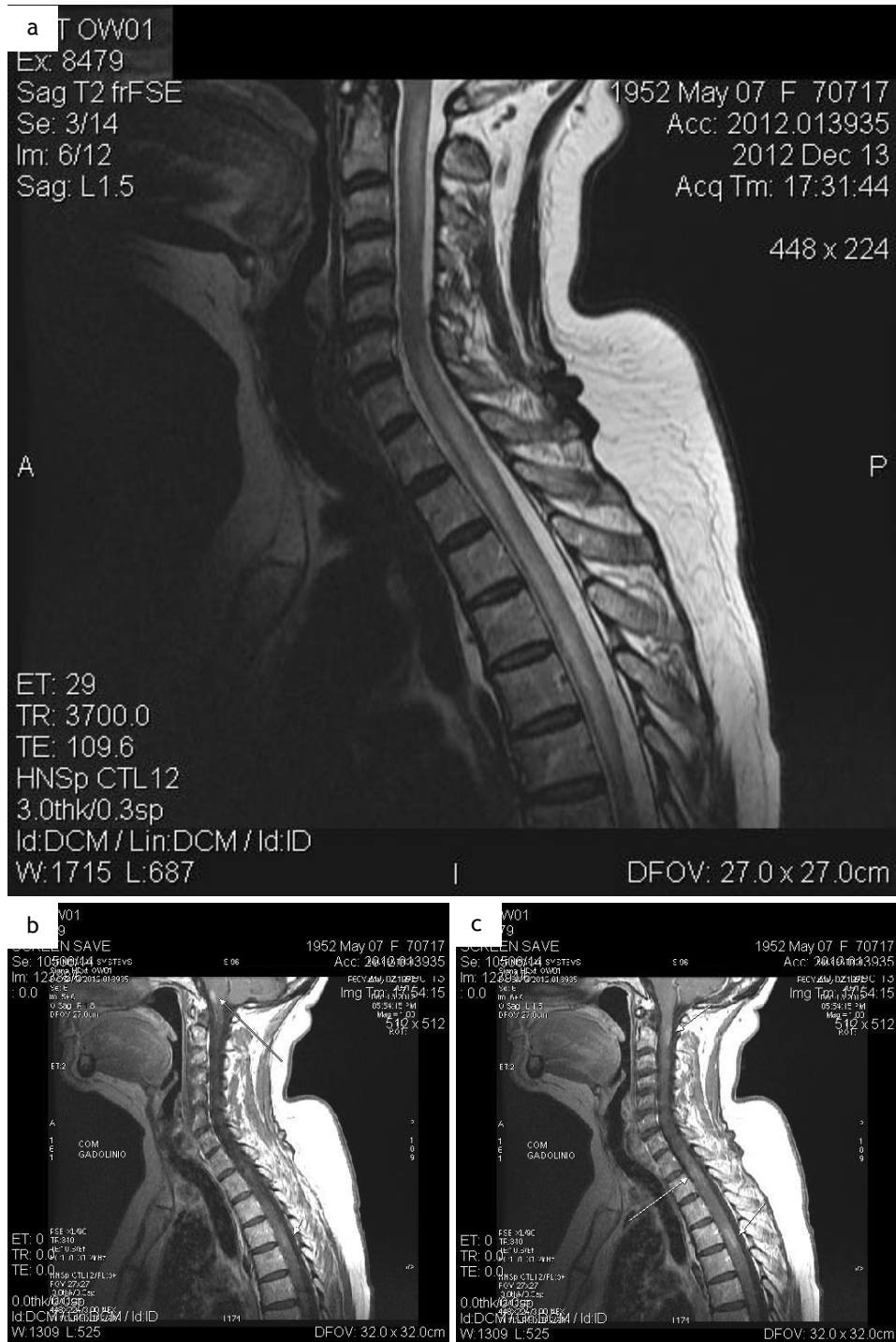


Figura 10 - RMN vertebro-medular cervical (13/12/2012). a. Em T2. b. Em T1 com gadolínio. c. Em T1 com gadolínio.

Tabela 8 - Evolução radiológica e eletromagnética.

<b>18/10/2012</b>	
<b>TC dorso-lombar</b>	“Ligeira escoliose torácica de convexidade direita, incipientes alterações de osteofitose marginal e frustes procidências discais de L4-L5 e L5-S1.”
<b>19/10/2012</b>	
<b>RMN medular</b>	“Extensa alteração de sinal medular de D1-D11, mais expressivo em D4-D5 e D8-D10, com hipersinal em T2 e correspondente hipossinal em T1, centromedular de ligeiro predomínio anterior, com discreta expansão da medula espinhal nos segmentos de maior expressão e sem captação de contraste. Equaciona-se a possibilidade de enfarte medular, favorecida pela ausência de captação de produto, em detrimento de mielite transversa, a correlacionar com os restantes dados clínico-analíticos.”
<b>08/11/2012</b>	
<b>RMN vertebro-medular dorsal</b>	“Discretas alterações da intensidade de sinal da medula espinhal dorsal médio-inferior, particularmente D3-D8, caracterizada por hipersinal nas sequências sagitais e axiais ponderadas em T2, não existindo realce ou modificação significativa após a injeção endovenosa de gadolínio, compatíveis com pequenas áreas de enfarte medular. A ausência de captação de contraste torna pouco provável a hipótese diagnóstica de mielite. Comparativamente ao exame anterior, as imagens de hipersinal intramedular apresentam-se apenas focalizadas e com aspeto menos difuso, não se observando atualmente imagens de engrossamento medular nas sequências sagitais ponderadas em T1, factos que traduzem melhoria dos aspetos eletromagnéticos.”
<b>13/12/2012</b>	
<b>RMN vertebro-medular cervical e dorsal</b>	“Imagens de hipersinal em T2 de C2-D6, que se apresentam com hipossinal difuso em T1 e com áreas de captação anormal a nível da transição bulbomedular anterior, em C2, D2 e D4, quer nos planos sagitais, quer nos planos axiais ponderados em T1. A nível dorsal inferior, pequena lesão localizada face ao plano de D10, que se apresenta com hipersinal em T2 mas sem realce significativo após injeção endovenosa de gadolínio. Admitimos como mais provável a hipótese diagnóstica de processo inflamatório/infecioso com expressão intramedular, da transição bulbo-medular-D6 e em D10.”
<b>04/02/2013</b>	
<b>RMN encefálica</b>	“Pequenos focos de hipersinal em D.P., T2 e FLAIR dispersos pela substância branca dos centros semiovais, com ligeiro predomínio frontal e expressão numérica um pouco mais significativa à direita, possivelmente relacionados com pequenos focos de gliose, de natureza microcirculatória, parecendo-nos a hipótese de lesões desmielinizantes pouco provável. Após administração de contraste observa-se um pequeno foco de realce na linha média da transição bulbomedular, que não se acompanha de lesão desmielinizante subjacente, pelo que poderá corresponder a angioma capilar.”
<b>RMN vertebro-medular cervical e dorsal</b>	“Evolução favorável das várias lesões anteriormente documentadas, que agora se apresentam mais circunscritas, sem edema ou efeito de massa, evoluindo para cronicidade. Lesões a nível de C2, no cordão lateral direito, em C5-C6, no cordão posterior, em D1 e D2, no cordão lateral direito, e em D4 e D5, no cordão anterior, que não sofrem modificação após administração de contraste. Não se observam novas lesões.”

É instituído um ciclo de 5 dias de metilprednisolona 1 g/dia ev administrada em 500 ml de soro fisiológico e reiniciada fisioterapia.

A análise do LCR (19/12/2012), límpido e incolor, demonstra hipercitose (8 células/mm<sup>3</sup>) e hiperproteinorraquia (60 mg/dl) ligeiras, com glicose, sódio e potássio normais. Enquanto se aguardam os restantes parâmetros, é administrado mais um ciclo de 5 dias de metilprednisolona 1 g/dia ev administrada em 500 ml de soro fisiológico, com boa resposta.

Apesar das difíceis condições técnicas, os potenciais evocados visuais apontam para um compromisso bilateral da via ótica com prolongamento bilateral e assimétrico da latência das ondas P100, mais acentuada à esquerda, que mais tarde são repetidos, sem alterações (Tabela 9). Potenciais evocados auditivos apresentam-se sem alterações.

Tabela 9 - Evolução dos potenciais evocados somatossensitivos, visuais e auditivos.

	17/12/2012	20/12/2012	04/01/2013
<b>Potenciais evocados somatossensitivos</b>	“MS dentro dos valores normais. MI não obtidos.”	-	“MS normais. MI não obtidos.”
	* Difíceis condições técnicas.		
<b>Potenciais evocados visuais</b>	-	“Compromisso bilateral da via ótica (prolongamento bilateral e assimétrico da latência das ondas P100, mais acentuada à esquerda).”	“Dentro dos valores da normalidade.”
	* Difíceis condições técnicas.		
<b>Potenciais evocados auditivos</b>	-	“Normais.”	“Normais.”

A 18/01/2013, são disponibilizados os restantes resultados da análise do LCR, com BOC ausentes e NMO-IgG positivo, e é instituído interferão beta-1b 8 M.U.I. subcutâneo (sc) em dias alternados, que é suspenso ao fim de 17 dias. O surgimento de espasmos dolorosos nos MI, mais acentuado à esquerda, leva à introdução de gabapentina 300 mg/dia po e de carbamazepina 100 mg 3 vezes/dia. Opta-se também por iniciar corticoterapia oral com prednisolona 60 mg/dia.

A 04/02/2013, a RMN encefálica revela alterações inespecíficas e a RMN vertebro-medular cervical e dorsal de controlo demonstra uma “evolução favorável das várias lesões anteriormente documentadas, que agora se apresentam mais circunscritas, sem edema ou efeito de massa, evoluindo para cronicidade” (Tabela 8). É também confirmada a positividade para NMO-IgG no soro.

São realizados exames bacteriológicos (*Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, *Brucella*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella henselae* e *Chlamydia psittaci*) e virais (CMV, VEB, vírus da hepatite B e C, VIH 1 e 2, VVZ, herpes simplex vírus I e II, enterovírus e herpesvírus hominis tipo 6) que se revelam negativos ou não significativos. A função tiroideia mostra-se sem alterações (TSH 3.05 uIU/ml, T3 livre 3.12 pg/ml e T4 livre 1.0 ng/dl). Os marcadores tumorais são negativos (AFP 5.46 ng/ml, CEA 0.76 ng/ml, CA 19.9 7.07 U/ml, CA 125 10.06 U/ml e CA 15.3 18.59 U/ml), bem como os exames imagiológicos para pesquisa de neoplasia oculta. O estudo da autoimunidade demonstra positividade para Ac anti-nucleares, nomeadamente para os Ac ENA, Ac anti-SSA e Ac anti-Ro52 (Tabela 10). O anticoagulante lúpico mostra-se também positivo, com uma presença fraca (razão 1.35).

Tabela 10 - Estudo da autoimunidade (19/12/2012). Os anticorpos positivos estão a sombreado.

Ac anti-Nucleares (IFI)	Positivo
Ac anti-Nucleares (Elisa)	Positivo
Ac anti-DNA (IFI)	Negativo
Ac anti-DNA (Elisa)	Negativo
Ac anti-Nucleares Extraíveis (ENA)	Positivo
Ena - Confirmatório Blott	Positivo
Ac anti-RNP	Negativo
Ac anti-Scl 70	Negativo
Ac anti-Sm	Negativo
Ac anti-SSA	Positivo
Ac anti-SSB	Negativo
Ac anti-Centrómero	Negativo
Ac anti-JO1	Negativo
Ac anti-PCNA	Negativo
Ac anti-PmScl - (Polimiosite-Esclerodermia)	Negativo
Ac anti-Ro52	Positivo
Ac anti-Nucleossomas	Negativo
Ac anti-Histonas	Negativo
Ac anti-Ribossoma	Negativo
Ac anti-Ku	Negativo
Ac anti-Mi2	Negativo
Ac anti-Fosfolípidos IgG	Negativo
Ac anti-Fosfolípidos IgM	Negativo
Ac anti-B2 Glicp. IgG	Negativo
Ac anti-B2 Glicp. IgM	Negativo
C Anca - Ac. anti-PR3	Negativo
P Anca - Ac. anti-MPO	Negativo

Ao longo dos 120 dias de internamento ocorrem diversas intercorrências, nomeadamente várias infeções do trato urinário que resolvem com antibioterapia, nomeadamente *por Proteus mirabilis* (24/10/2012 e 26/12/2012) e *por Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (09/01/2013). Verifica-se um pico de leucocitose seguido por um período de 39 dias de leucopenia (Figura 11) e um período de anemia ligeira (hemoglobina mínima atingida de 11.2 mg/dl). Verificam-se episódios de hiperglicemia controlados com insulina humana de ação curta (Figura 12) e de hipocaliemia reposta com cloreto de potássio. A 23/11/2012 é documentada uma pneumonia nosocomial da base direita sem agente conhecido com condensação radiológica evidente que resolve em 7 dias com antibioterapia (piperacilina/tazobactam) e fisioterapia respiratória.

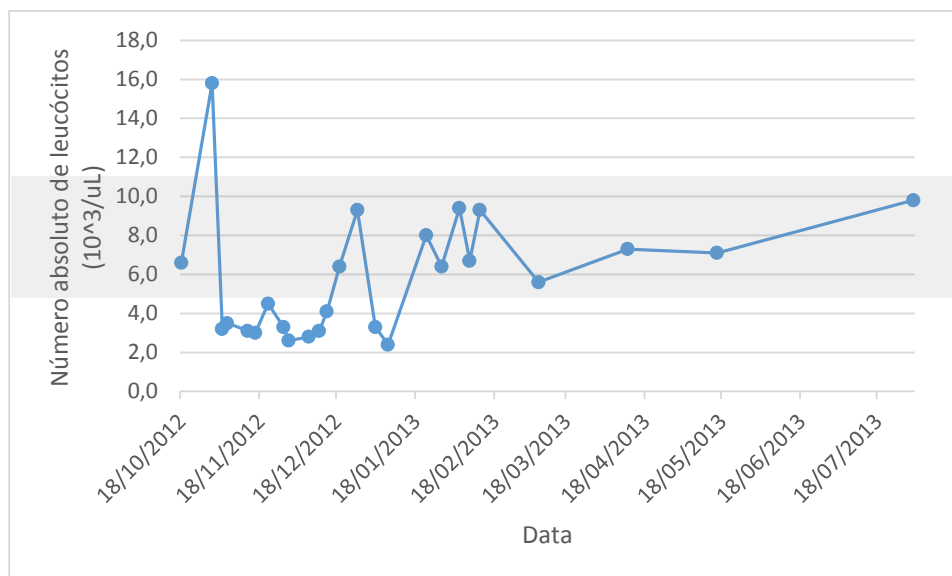


Figura 11 - Evolução do número absoluto de leucócitos ao longo do internamento (10<sup>3</sup>/ul). Os valores de referência encontram-se a sombreado. Verifica-se um pico de leucocitose seguido por um período de leucopenia persistente (39 dias) que resolve espontaneamente.

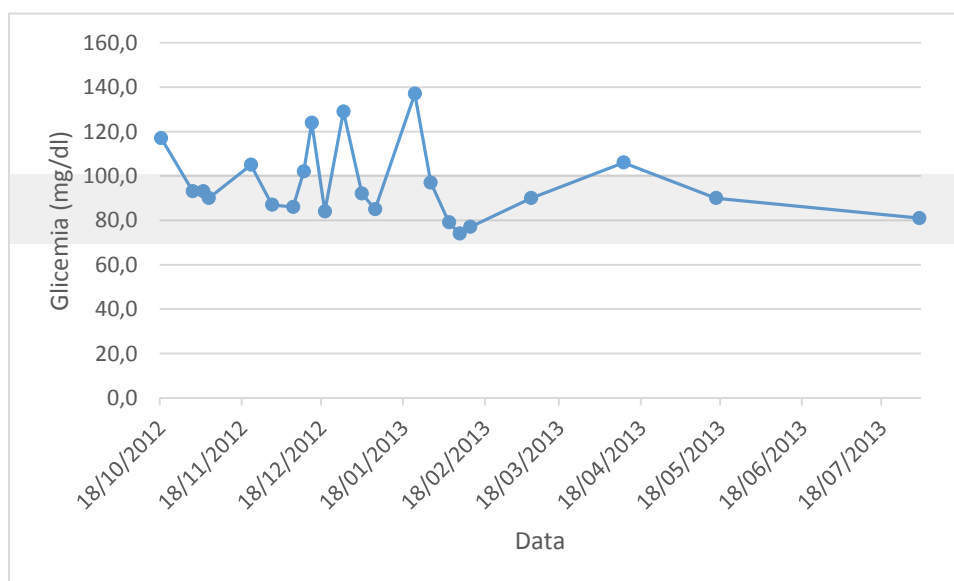


Figura 12 - Evolução da glicemia ao longo do internamento (mg/dl). Os valores de referência encontram-se a sombreado. Verificam-se episódios de hiperglicemia controlados com insulina humana de ação curta.



No dia da alta clínica (15/02/2013), M.H.A. deambula com o apoio andarilho, já recuperada da sensibilidade e da disfunção esfíncteriana. Ao exame neurológico, MS com força muscular grau 5 e MI com força muscular grau 4/5 na extensão e flexão da perna, e grau 4 na dorsoflexão do pé. Analiticamente, com contagem leucocitária normalizada, sem parâmetros inflamatórios, com glicemia e calíemia dentro dos valores de referência e com melhoria da função hepática. Anemia ligeira (hemoglobina 11.7 mg/dl) e bacteriúria assintomática no momento da alta. Manteve indicação para corticoterapia oral com prednisolona 60 mg/dia, carbamazepina 100 mg 3 vezes/dia, gabapentina 300 mg/dia, losartan 100 mg/dia mais hidroclorotiazida 12.5 mg/dia, e omeprazol 20 mg/dia. Não inicia azatioprina devido ao episódio recente de leucopenia. São agendadas consultas de nutrição e atividade física para controlo do peso corporal, da função intestinal, da densidade mineral óssea e da glicemia (reações adversas da corticoterapia oral) e de desmielinizantes para controlo analítico (hemograma, leucograma e urocultura) e revisão terapêutica (redução de corticoterapia oral com introdução de azatioprina na dose de 1.50 mg/kg/dia, já titulada de acordo com o valor da atividade da tiopurina metiltransferase).

Os problemas ativos e passivos no dia da alta clínica estão reunidos na Tabela 11.

Tabela 11 - Problemas ativos e passivos no dia da alta clínica (15/02/2013).

<b>Problemas ativos</b>	<b>Problemas passivos</b>
MTLE como espectro de NMO	Infeções do trato urinário
Anemia ligeira	Leucopenia
Bacteriúria assintomática	Hiperglicemia
Corticoterapia	Hipocaliemia
Antecedentes pessoais (hipertensão arterial, insuficiência venosa nos MI, excesso de peso e obstipação crónica)	Pneumonia nosocomial da base direita sem agente conhecido
	Antecedentes pessoais (histerectomia total com anexectomia bilateral)

## Discussão

O quadro clínico de dor, paraparésia e hipoestesia dos MI e retenção urinária (27/09/2012 e 13/12/2012) é sugestivo de mielite aguda (ver Clínica), sendo que a RMN se apresenta com lesões centromedulares extensas que se estendem por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos, com hipersinal em T2 e hipossinal em T1 (19/10/2012 e 13/12/2012), e áreas de captação anormal nesta última, compatível com o diagnóstico de MTLE (ver Meios complementares de diagnóstico e terapêutica). A RMN cerebral não reúne critérios para o diagnóstico de EM (04/01/2013) e confirma-se a seropositividade para NMO-IgG (04/02/2013). De acordo com os critérios de diagnóstico para a NMO revistos por Wingerchuk, D., Hogancamp, W., O'Brien, P. *et al.* (2006) (ver Tabela 5)<sup>7</sup>, todos os critérios estão presentes exceto o critério absoluto de neurite ótica, obrigatório para o diagnóstico definitivo de NMO.

Segundo os critérios de diagnóstico para a NMO propostos por Miller, D., Weinshenker, B., Filippi, M. *et al.* (2008) (ver Tabela 6)<sup>8</sup>, o mesmo princípio se aplica e a ausência de um dos critérios absolutos, neurite ótica, mais uma vez exclui o diagnóstico de NMO.

De facto, não estão documentadas queixas compatíveis com um quadro clínico de neurite ótica - embora 10% dos casos com alterações nos potenciais evocados visuais sejam assintomáticos. O estudo dos potenciais evocados visuais demonstram compromisso visual bilateral a determinado momento (20/12/2012). No entanto, uma vez que este não foi realizado sob as melhores condições técnicas e as alterações não se mantêm aquando da repetição do mesmo (04/01/2013), não fica esclarecida a coafetação do nervo ótico (ver Tabela 9).

Neste caso, aplica-se o algoritmo diagnóstico proposto por Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M. *et al.* (2010) nas *guidelines* da EFNS, em que a presença de um episódio de MTLE com positividade para NMO-IgG no soro confirma o diagnóstico de MTLE como espectro de NMO (ver Figura 4).<sup>51</sup>

A ausência de critérios para o diagnóstico de EM na RMN cerebral, bem como a ausência de BOC no LCR, vem apoiar o diagnóstico de NMO e seu espectro em oposição à EM (ver Diagnóstico diferencial).

De referir que embora as alterações eletromagnéticas iniciais sejam menos sugestivas de lesão inflamatória em detrimento de lesão vascular (lesões medulares sem captação de contraste - ver Tabela 8), este provavelmente corresponde a um 1.º surto de instalação subaguda (3 semanas), seguido temporalmente por um 2.º surto de instalação aguda (2 horas).

Tratando-se de uma síndrome rara e pouco documentada, o diagnóstico só foi feito após extensa investigação. A idade da doente, bem como os achados eletromagnéticos iniciais sem captação de contraste, apontavam para outras hipóteses de diagnóstico que foram progressivamente excluídas. O internamento com duração total de 120 dias acarretou complicações e a realização

de diversos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, com os custos que lhe estão implícitos, questão que poderia ter sido ultrapassada com um diagnóstico mais precoce, sendo para isso fundamental a detecção de NMO-IgG no soro. Com o relato deste caso clínico pretende-se alertar para este diagnóstico na presença de clínica e imagiologia compatível, independentemente da idade.

Além da sua utilidade diagnóstica, a presença de NMO-IgG também tem valor prognóstico. A seropositividade para NMO-IgG constitui fator de mau prognóstico ao estar associado a um curso recorrente, tal como se verificou também neste caso. São igualmente fatores de mau prognóstico a idade avançada por ocasião de início (60 anos de idade) e o sexo feminino, ambos igualmente relacionados com a forma recorrente da doença, bem como o intervalo entre os 2 primeiros eventos clínicos relativamente longo (81 dias). No entanto, não estava documentada história de doença autoimune (ver Tabela 7).

De notar que se trata de uma mulher, corroborando o predomínio do sexo feminino verificado em diversos estudos epidemiológicos, principalmente na forma recorrente. Porém, a idade por ocasião dos primeiros sintomas é mais tardia (60 anos vs. 4.<sup>a</sup> década de vida) e não se verificou coexistência de doenças endócrinas (função tiroideia sem alterações), infecciosas (exames bacteriológicos e virais irrelevantes) ou oncológicas (marcadores tumorais negativos, exames imagiológicos sem alterações). Não há relatos de eventos despoletantes, nomeadamente infeções ou imunizações recentes. Os antecedentes familiares são irrelevantes. Apenas a realçar a positividade para Ac anti-nucleares (ver Tabela 10), mas sem repercussão clínica, tal como descrito na literatura (ver Epidemiologia). O anticoagulante lúpico mostrou-se positivo, mas com uma presença fraca, clinicamente não significativa.

Com a administração de dois ciclos de 5 dias de 1g/dia de metilprednisolona endovenosa, seguida de tratamento de manutenção de 60 mg/dia de prednisolona oral verificou-se uma melhoria clínica e imagiológica, com redução do risco de novos surtos (não foram documentados novos episódios até à data da última consulta). O surgimento de espasmos tónicos paroxísticos, também descritos na literatura, exigiu a administração de gabapentina 300 mg/dia po e carbamazepina 100 mg 3 vezes/dia, com bons resultados. Não obstante, há que referir que a instituição de interferão beta-1b está atualmente contraindicada na NMO e seu espectro. A próxima etapa passa pela redução gradual da corticoterapia oral e introdução de azatioprina na dose de 1.50 mg/kg/dia, titulada de acordo com o valor da atividade da tiopurina metiltransferase, protelada devido ao episódio recente de leucopenia.

As complicações devem ser devidamente antecipadas. A retenção urinária, com conseqüente necessidade de algaliação vesical, favorece o surgimento de infeções do trato urinário de repetição. O internamento prolongado promove o desenvolvimento de infeções nosocomiais, nomeadamente, respiratórias. O pico de neutrofilia pode ser atribuído a uma infeção do trato urinário, enquanto que a neutropenia, após avaliação hematológica, pode ser correlacionada

com episódios de infecção ativa (infecções do trato urinário de repetição) e/ou antibioterapia. As reações adversas da corticoterapia devem ser geridas, nomeadamente o aumento de peso, a obstipação, a osteoporose, a hiperglicemia e a hipocaliemia - tendo estas duas se verificado ao longo do internamento por diversas vezes. Para isso é fundamental apoio nutricional, tal como solicitado, e a redução da corticoterapia com a introdução de um imunossupressor adicional assim que possível.

Em suma, o diagnóstico precoce e tratamento imediato é crucial para prevenir complicações, recorrências e seus défices neurológicos (principalmente nos casos NMO-IgG positivos). O NMO-IgG é para isso essencial, incorporado num conjunto de critérios de diagnóstico que permitem diferenciar a NMO e seu espectro da EM. Assim que atingida a remissão com corticoterapia, há que reduzir progressivamente a sua dose para evitar reações adversas e introduzir imunossupressão adicional para controlo da doença a longo prazo. Outros tratamentos de suporte podem ser necessários, farmacológicos - carbamazepina para controlo dos espasmos tónicos paroxísticos - e não farmacológicos - reabilitação motora e psicológica. O acompanhamento e vigilância em consulta, com reforço da importância da adesão à terapêutica, é igualmente importante na prevenção secundária.

## Capítulo 4

### Conclusões

A NMO e seu espectro é uma síndrome inflamatória, desmielinizante e autoimune do SNC distinta da EM que, apesar de rara, pode cursar com características clínicas, imagiológicas (lesões medulares extensas que se estendem por 3 ou mais segmentos vertebrais contíguos na MTLE) e serológicas (seropositividade para NMO-IgG) que permitem o seu diagnóstico precoce. O consequente tratamento imediato, tendo em conta os fatores de mau prognóstico, previne secundariamente recorrências e seus défices neurológicos, e melhora assim o prognóstico.

A descoberta do NMO-IgG, específico e patogénico, veio revolucionar o conhecimento adquirido ao longo do último século, desde que foi feito o primeiro relato da doença por Eugène Devic. Veio facilitar o diagnóstico diferencial com outras doenças desmielinizantes, nomeadamente a EM, o que importa uma vez que apresentam diferentes tratamentos (alguns dos quais podem inclusivamente exacerbar a NMO), assim como prognósticos distintos. Veio defini-la como uma doença autoimune e o mecanismo pelo qual atua permitiu identificar formas de tratamento mais eficazes. Veio fomentar a criação de critérios de diagnóstico, numa tentativa de uniformização de conceitos, essencial para se obter resultados epidemiológicos reais e comparáveis. O espectro da doença ampliou-se com o relato de variantes seropositivas para NMO-IgG. Também, a seropositividade para NMO-IgG foi associada a mau prognóstico.

São necessários mais estudos que visem a uniformização e validação dos critérios de diagnóstico para NMO definitiva. Também os critérios para o diagnóstico para doenças do espectro da NMO devem ser estabelecidos. Atualmente, a única proposta baseia-se na seropositividade para NMO-IgG, porém cerca de 10-46% dos casos são seronegativos. A deteção de biomarcadores de dano astrocítico no LCR, nomeadamente da proteína ácida fibrilar glial, assim como a presença de alterações imagiológicas típicas, poderão ser úteis no diagnóstico de casos de NMO e seu espectro NMO-IgG negativos. Importa reconhecer que a variabilidade dos resultados epidemiológicos, particularmente em relação à raça e à região geográfica, poderão refletir alguma heterogeneidade de conceitos, mais do que diferenças epidemiológicas reais. Mais estudos epidemiológicos de incidência e prevalência são necessários.

No futuro, mais estudos sobre o mecanismo etiofisiopatológico da NMO serão necessários no sentido de se desenvolverem novos fármacos, mais específicos, mais eficazes e com menos reações adversas. Esse conhecimento permitirá também responder a muitas outras questões que permanecem em aberto: o que desencadeia a produção de NMO-IgG? Onde são produzidos? Como atravessam a BHE? Porquê que órgãos periféricos ricos em AQP4, como o rim e o estômago, não são afetados? Qual o papel dos outros alvos imunológicos na patogenia da

doença? A compreensão da sua etiopatogenia pode, ademais, sugerir mecanismos envolvidos noutras doenças neuroinflamatórias que ainda estão por esclarecer, nomeadamente, a EM.

## Bibliografia

1. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation* 2013;10:8.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of experimental medicine* 2005;202:473-7.
4. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet* 2003;361:889-90.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet neurology* 2007;6:805-15.
6. Matà S, Lolli F. Neuromyelitis optica: an update. *Journal of the neurological sciences* 2011;303:13-21.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
8. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2008;14:1157-74.
9. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
10. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1996;60:382-7.
11. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain : a journal of neurology* 2002;125:1450-61.
12. Results by year [Internet]. 2013 [citado a 2013 Out 31];Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=neuromyelitis+optica>
13. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975;25:845-51.
14. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *Journal of neurology* 2009;256:35-44.
15. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *Journal of neurology* 2008;255:710-5.

16. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001;56:507-14.
17. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology* 2011;77:827-34.
18. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *Journal of neurology* 2009;256:1891-8.
19. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589-95.
20. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *Journal of neurology* 2004;251:47-52.
21. Bichuetti DB, Oliveira EML, Souza NA, Rivero RLM, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2009;15:613-9.
22. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010;74:736-42.
23. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011;82:1360-4.
24. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Archives of neurology* 2012;69:1176-80.
25. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997;48:58-64.
26. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM V, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002;73:429-35.
27. Petravić D, Habek M, Supe S, Brinar V V. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome or just a coincidence? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2006;12:670-3.
28. Hui ACF, Wong RSM, Ma R, Kay R. Recurrent optic neuromyelitis with multiple endocrinopathies and autoimmune disorders. *Journal of neurology* 2002;249:784-5.
29. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:922-30.
30. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Archives of neurology* 2008;65:629-32.
31. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in



- astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109:1245-50.
32. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2012;44:1519-30.
  33. Frigeri A, Gropper MA, Umenishi F, Kawashima M, Brown D, Verkman AS. Localization of MIWC and GLIP water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. *Journal of cell science* 1995;108 ( Pt 9:2993-3002.
  34. Nicchia GP, Mastrototaro M, Rossi A, Pisani F, Tortorella C, Ruggieri M, et al. Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. *Glia* 2009;57:1363-73.
  35. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *The Journal of experimental medicine* 2008;205:2473-81.
  36. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:349-61.
  37. Marignier R, Nicolle A, Watrin C, Touret M, Cavagna S, Varrin-Doyer M, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:2578-91.
  38. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2008;181:5730-7.
  39. Chanson J-B, Paolini I, Collongues N, Alcaro MC, Blanc F, Barbetti F, et al. Evaluation of new immunological targets in neuromyelitis optica. *Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society* 2013;19:25-32.
  40. Milano E, Di Sapio A, Malucchi S, Capobianco M, Bottero R, Sala A, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003;24:130-3.
  41. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2004;10:2-4.
  42. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010;75:208-16.
  43. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012;78:665-71; discussion 669.
  44. Kim W, Kim S-H, Huh S-Y, Kim HJ. Brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis international* 2012;2012:735486.

45. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Archives of neurology* 2006;63:390-6.
46. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim S-H, Jung IJ, Takahashi T, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2010;16:1229-36.
47. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Archives of neurology* 2006;63:964-8.
48. Javed A, Pula J. Neuromyelitis optica - Differential diagnosis [Internet]. 2011 [citado a 2013 Nov 13];Disponível em: [http://www.medmerits.com/index.php/article/neuromyelitis\\_optica/P8](http://www.medmerits.com/index.php/article/neuromyelitis_optica/P8)
49. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *Journal of neurology* 2007;254:1233-7.
50. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69:292-302.
51. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010;17:1019-32.
52. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of neurology* 2006;59:566-9.
53. Papeix C, Vidal J-S, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2007;13:256-9.
54. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *Journal of the neurological sciences* 2007;252:57-61.
55. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Archives of neurology* 2010;67:1016-7.
56. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet neurology* 2013;12:554-62.
57. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P-W, Lam C, Papadopoulos MC, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Annals of neurology* 2012;71:314-22.
58. Tradtrantip L, Zhang H, Anderson MO, Saadoun S, Phuan P-W, Papadopoulos MC, et al. Small-molecule inhibitors of NMO-IgG binding to aquaporin-4 reduce astrocyte cytotoxicity in neuromyelitis optica. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2012;26:2197-208.

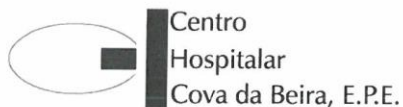
59. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-200.
60. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of neuroinflammation* 2012;9:14.
61. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848-53.
62. Elson L, Goh YY, Trafford R, Mutch K, Jacob A. How often does respiratory failure occur in neuromyelitis optica? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:e2.
63. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:1834-49.



# Anexos

# Anexo 1

Aprovação do estudo de caso clínico pela Comissão de Ética para a Saúde do CHCB.



<b>Deliberação n.º:</b> 63/2013	<b>Data:</b> 28-11-2013	<b>Órgão:</b> Reunião plenária
<b>Título:</b> "Desordens do espectro da neuromielite óptica – a propósito de um caso clínico"	<b>Vossa ref.:</b> ---- <b>Nossa ref.:</b> ----	
<b>Versão da documentação aprovada:</b> Toda a constante na apresentação do estudo em 04-11-2013	<b>Promotor:</b>	<b>Investigadores principais:</b> Rita Margarida Pires Oliveira

**Membros da CES do CHCB:**

**Dr. António Neves da Gama**  
(Presidente, Médico)

**Prof. Doutor Manuel Passos Morgado**  
(Vice-Presidente, Farmacêutico)

**Enf. João José Carvalhão Ramalinho**  
(Enfermeiro)

**Dr.ª Maria Fátima Jesus Simões**  
(Psicóloga)

**Dr.ª Ana Paula Torgal Carreira**  
(Assistente Social)

**Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro**  
(Jurista)

**Dr. António Luciano**  
(Teólogo)

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, em reunião realizada na data 28/10/2013, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do estudo acima referenciado.

Ouvido o relator, o processo foi votado pelos **membros da CES do CHCB presentes:**

**Vice-Presidente:** Prof. Doutor Manuel Augusto Passos Morgado

Dr.ª Ana Paula Torgal Carreira

Enf. João José Carvalhão Ramalinho

Dr. António Luciano

**Resultado da votação:**

Apreciado o projecto, concluiu esta Comissão de Ética nada ter a opor à realização do mesmo desde que seja solicitado consentimento informado pois, há acesso ao doente que continua a ser seguido em consulta no Centro Hospitalar Cova da Beira. A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Data: 28-11-2013

O Vice-Presidente da CES do CHCB:

  
(Prof. Doutor Manuel Morgado)

Capital Social: 24 020 930,00 € - N.º Contribuinte: 506 361 609 - C. H. C. Covilhã 2893

Sede: ☒ Quinta do Alvito 6200 – 251 Covilhã  
☒ Av. Adolfo Portela 6230 – 288 Fundão

☎ 275 330 000  
☎ 275 330 000

Fax: 275 330 001  
Fax: 275 751 057

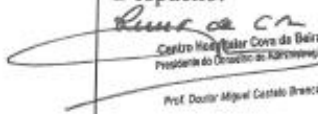

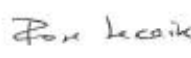

## Anexo 2

Aprovação do estudo de caso clínico pelo Conselho de Administração do CHCB.

 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

RECEBIDO no  
Gabinete de Invest. e Inovação  
21 JAN 2016 Inovação  
EP

Recib:  
es holguy  
yp

Parecer:		Despacho:  Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco	
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº97/2013 - "Desordem do espectro da neuromielite óptica - a propósito de um caso clínico"			
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração		N.º 106/GII	
DE: Gabinete de Investigação e Inovação		Data 29/11/2013	
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização Rita Margarida Pires Oliveira, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Desordem do espectro da neuromielite óptica - a propósito de um caso clínico" a realizar no Serviço de Neurologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer nº 63/2013, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Gabinete de Investigação e Inovação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, </p> <p>? O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <div style="float: right; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presença em reunião de C.A. Em: 21/11/2013</p> <p>Despacho: </p> <p>Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco:</p> <p>Vogal do C.A. Prof.ª Dr.ª Ana Paula Almeida</p> <p>Vogal do C.A. Tribuna Social: D.ª Dinísia Sousa</p> <p>Directora Clínica Dr.ª Rosa Maria Balalazar</p> <p>Enfermeira Director En.ª António João Rodrigues</p> </div>			