

ÉRIKA MOREIRA DA SILVA

**PERSPECTIVAS DO USO DE CORTICOTERAPIA NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DA
NEUROMIELITE ÓPTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Dourados

2022

ÉRIKA MOREIRA DA SILVA

PERSPECTIVAS DO USO DE CORTICOTERAPIA NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DA
NEUROMIELITE ÓPTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado
ao Programa de Residência em Clínica Médica do
Hospital Universitário da Grande Dourados filial
Ebserh, como pré-requisito para obtenção do título
de especialista.

Orientadora: Prof^a. M.Sc. Alline Cristhine Nunes
Cerchiari Menon

Dourados

2022

Trabalho de conclusão de residência defendido e aprovado em 27 de Outubro de 2022, pela banca examinadora:

Professora M.Sc. Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon
Orientadora

Professora Carlota Regina de Andrade Nogueira

Professor José Flávio Sette de Souza

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

S586p Silva, Érika Moreira da.
Perspectivas do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica: uma revisão integrativa da literatura. / Érika Moreira da Silva. – Dourados, MS : UFGD, 2022.

Orientadora: Prof^a. M.e. Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência de Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Neuromielite Óptica. 2. Terapêutica Utilizada. 3. Corticoterapia. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA NO HU-UFGD/EBSERH.

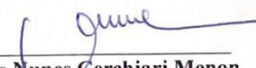
As 10 horas do dia 27 do mês de outubro do ano de 2022, no HU/UFGD/EBSERH, compareceram para defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso, requisito obrigatório para a obtenção do título de Pós-Graduação – Residência Médica em Clínica Médica da residente **Érika Moreira da Silva**: tendo como Título do Trabalho de Conclusão de Curso: **“PERSPECTIVAS DO USO DE CORTICOTERAPIA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA”**.

Constituíram a Banca Examinadora os professores: Profª. Msc. **Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon** (orientadora), Profª Esp. **Carlota Regina de Andrade Nogueira** (examinadora), e Prof. Esp. **José Flávio Sette de Souza** (examinador). Após a apresentação e as observações dos membros da banca avaliadora, ficou definido que o trabalho foi considerado aprovado com conceito 9,7 (0 a 10 pontos). Eu, **Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon** (orientadora), lavrei a presente ata que segue assinada por mim e pelos demais membros da Banca Examinadora.

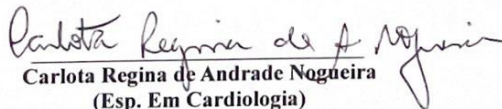
Observações: _____

Assinaturas:

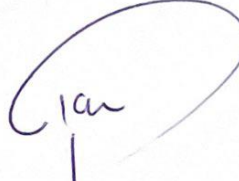
Membros da Banca Examinadora:



Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon
(Msc. Em Ciências da Saúde)
Orientadora



Carlota Regina de Andrade Nogueira
(Esp. Em Cardiologia)
Examinadora



José Flávio Sette de Souza
(Esp. Em Cardiologia)
Examinador

Aos meus pais João e Eliete, e ao meu irmão Jeferson, que são fonte de apoio e motivação em todos os desafios da minha vida. Além deles, dedico aos meus amigos Ana Karen Mozer e Yago Caetano, que me ajudaram a enfrentar todos os percalços da residência médica com mais leveza e determinação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Dr^a Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon por ter aceitado acompanhar-me neste projeto, e ao seu empenho para a conclusão dessa jornada.

Aos componentes da banca Dr^a. Carlota Regina de Andrade Nogueira e Dr. José Flávio Sette de Souza por terem aceitado o meu convite e contribuírem com este momento tão importante para minha formação médica.

Agradeço aos meus colegas de residência pelo apoio durante esses 2 anos.

Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à
impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo
que parecia impossível.

Charles Chaplin

SILVA, Érika Moreira da. **Perspectivas do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica: uma revisão integrativa da literatura.** 2022. 27 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

RESUMO

O transtorno do espectro da neuromielite óptica é uma doença rara mediada por anticorpos do sistema nervoso central. Longos segmentos de inflamação da medula espinhal (mielite), neurite óptica grave e/ou crises de vômitos e soluços intratáveis (síndrome da área postrema) são apresentações clássicas da doença e podem alertar o clínico para o diagnóstico. Até poucos anos não estava claro se a neuromielite óptica era uma doença separada ou apenas uma forma mais grave de esclerose múltipla (EM) óptico-espinhal. Geralmente é causada por anticorpos direcionados à aquaporina 4 (AQP4). No entanto, a NMO continua sendo uma condição potencialmente fatal e gravemente incapacitante que geralmente requer tratamento imunossupressor imediato e consequente. A tomada de decisão clínica em relação ao diagnóstico e início do tratamento permanece desafiadora, então o teste do anticorpo AQP4 por meio de um ensaio altamente sensível e altamente específico pode ser essencial. O tratamento da neuromielite óptica é dividido em duas fases – tratamento da fase aguda (ou crônica) e tratamento de manutenção. Conduziu-se uma revisão integrativa com intuito de reunir os estudos acerca do uso da corticoterapia para tratamento da neuromielite óptica. A busca na literatura abrangeu o período entre 2017 à 2022, nas bases de dados Lilacs, Medline/Pubmed e Scielo. Títulos e resumos foram revisados através de sua relevância. Os resultados apresentaram 14 publicações que analisaram o uso da corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica. O uso da corticoterapia se mostrou promissor quando usado de forma mais agressiva para tratamento da fase aguda e, também, quando usado como terapia preventiva (em doses menores), para reduzir frequência de recaídas.

Palavras-chave: Neuromielite Óptica. Terapêutica utilizada; Corticoterapia.

SILVA, Érika Moreira da. **Perspectives on the use of corticosteroids in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: an integrative literature review.** 2022. 27 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

ABSTRACT

Neuromyelitis optica spectrum disorder is a rare disease mediated by central nervous system antibodies. Long segments of spinal cord inflammation (myelitis), severe optic neuritis, and/or intractable bouts of vomiting and hiccups (area postrema syndrome) are classic presentations of the disease and may alert the clinician to the diagnosis. Until a few years ago it was unclear whether neuromyelitis optica was a separate disease or just a more severe form of optic-spinal multiple sclerosis (MS). It is usually caused by antibodies targeting aquaporin 4 (AQP4). However, NMO remains a potentially fatal and severely disabling condition that often requires immediate and consequential immunosuppressive treatment. Clinical decision making regarding diagnosis and initiation of treatment remains challenging, so testing for AQP4 antibody via a highly sensitive and highly specific assay may be essential. Treatment of neuromyelitis optica is divided into two phases – acute (or chronic) phase treatment and maintenance treatment. An integrative review was conducted in order to gather studies on the use of corticosteroids for the treatment of neuromyelitis optica. The literature search covered the period between 2017 and 2022, in the Lilacs, Medline/Pubmed and Scielo databases. Titles and abstracts were reviewed for relevance. The results presented 14 publications that analyzed the use of corticosteroid therapy in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. The use of corticosteroids showed promise when used more aggressively for the treatment of the acute phase and also when used as preventive therapy (in lower doses) to reduce the frequency of relapses.

Key words: Optic neuromyelitis. Therapeutics used; Corticosteroids.

Sumário

INTRODUÇÃO	12
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO.....	22
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A neuromielite óptica (NMO) é considerada uma doença desmielinizante, acometendo predominantemente o nervo óptico e a medula espinhal (ARGYRIOU; MAKRIS, 2008). Porém, o conceito da doença tem sido alterado ao longo da última década. No campo neurológico, a NMO deixou de ser considerada um subtipo de esclerose múltipla (EM) para ser diagnosticada como uma doença própria, tendo curso clínico diferenciado, além de prognóstico e tratamento diferentes em relação à EM (WINGERCHUK et al., 2015).

A nosologia da neuromielite óptica evoluiu dramaticamente nas últimas décadas, mas somente depois de mais de um século de lentamente ir acumulando conhecimento sobre o transtorno. Historicamente, tem sido definida como uma doença severa e monofásica, que consiste em neurite óptica e mielite ocorrendo em proximidade e sem envolvimento cerebral (CREE; GOODIN; HOUSER, 2002). Albutt reconheceu pela primeira vez uma associação entre neuropatia óptica e doença do cordão umbilical no final do século XIX (SEZE, 2003).

Devic e seu aluno Gault solidificaram o conceito com suas descrições de casos e a entidade ficou conhecida como síndrome de Devic ou doença de Devic. Durante os próximos cem anos ou assim, a neuromielite óptica teve pequenas descrições detalhando as características clínicas e patológicas do sistema nervoso central de doenças desmielinizantes. Era uma espécie de curiosidade ou item para acadêmicos debate: É uma doença distinta ou simplesmente um fenótipo incomum de esclerose múltipla reconhecível por sua propensão a atacar os nervos ópticos e a medula espinhal de forma particularmente severa, poupando o cérebro? (RIZVI; COYLE, 2011).

Alguns especialistas argumentaram que era uma variante da esclerose múltipla por causa da falta de alterações que sugerem o contrário (na verdade, inflamação e desmielinização estão presentes) e porque neurite óptica e mielite são características comuns de esclerose múltipla típica. Outros recursos notados, como um curso monofásico (em alguns casos) e as alterações inflamatórias particularmente graves na coluna vertebral, medula e nervo óptico, muitas vezes com necrose, e postulou que a neuromielite óptica era uma forma distinta ou topograficamente restrita de doença aguda disseminada (MODI et al., 2001). Observações interessantes na parte posterior do século XX incluiu a tendência da neuromielite óptica de coexistir com outras doenças autoimunes sistêmicas, a baixa prevalência de bandas no líquido cefalorraquidiano e características patológicas incomuns, como a presença de vasos sanguíneos hialinizados e espessados. Nenhuma dessas características foi suficientemente específica ou reproduzível para

resolver a questão, mesmo nos últimos anos do século XX, mas aumentava a especulação de que o transtorno é mediado predominantemente por autoimunidade humoral (WINGERCHUC; WEINSHENKER, 2001).

O aumento no interesse pela neuromielite óptica pode ser rastreado à descoberta, relatada em 2004 por Lennon e colegas, do soro autoanticorpo conhecido como NMO-IgG. Este marcador, que é altamente específico para neuromielite óptica e raramente detectado na esclerose múltipla, é também implicado em sua patogênese. Vários grupos de investigação em todo o mundo, estudando grupos de pacientes de diversas origens étnicas e raciais, confirmaram sua alta especificidade (JAIRUS; WILDEMANN 2013). O alvo de NMO-IgG é aquaporina-4, um canal de água de astrócitos não encontrado em oligodendrócitos ou em associação com mielina. Investigações no papel do NMO-IgG e este alvo antigênico inesperado na patobiologia de neuromielite óptica foram se intensificando à medida que se tentou compreender melhor os mecanismos subjacentes à iniciação e propagação da doença (LENNON et al., 2005).

No aspecto imunológico, a descoberta do acometimento dos canais de água do sistema nervoso central (aquaporina) pelo autoanticorpo, AQP4, também foi crucial para que a doença fosse vista de forma diferenciada. O ataque propiciado pelos complexos autoimunes às regiões com canal de água, notadamente próximos às regiões ventriculares, nos nervos ópticos e ao redor do canal central da medula, causa necrose desta região, o que leva ao desenvolvimento de lesões mais graves e de difícil recuperação quando comparadas com as lesões da EM (ROMEU; SEGAL, 2019). Todas estas descobertas foram essenciais para a evolução da avaliação radiológica da NMO e o envolvimento cerebral tem sido cada vez mais estudado.

As lesões intracranianas à Ressonância Magnética (RM) são pouco específicas, entretanto comuns, acometendo até 90% dos casos. Porém, “cerca de 8–10% dos pacientes apresentam lesões cerebrais mais graves, com imagens típicas que acometem as regiões ricas em canais de APQ4” (GASPARETTO; RUEDA, 2012, p. 9), como ao redor do terceiro ventrículo, substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo e região periventricular (PIRES et al., 2012). O conceito de substância branca aparentemente normal (SBAN), bem estabelecido na EM que consiste em ter áreas de substância branca com intensidade de sinal normal nas sequências convencionais da RM, que, no entanto, tem importante infiltração inflamatória quando analisadas histopatologicamente, está sendo também definida na NMO (PIRES et al., 2012). O estudo com tensor de difusão, permite a análise da integridade da microestrutura da substância branca, tem se mostrado útil neste processo.

As mulheres são as mais afetadas e, particularmente, em pacientes soropositivos para AQP4, a proporção entre homens e mulheres pode chegar a 10:1 (ABOUD et al., 2016; ZENG et al., 2016). Em 20-30% dos pacientes, dependendo do ensaio utilizado, os AQP4-Abs não são detectáveis. Se as doenças AQP4-Ab positivo e AQP4-Ab negativo são variedades do mesmo distúrbio ou refletem diferentes entidades de doença é um tópico de pesquisa em andamento (WU; ZHONG; GENG, 2019).

Um estudo publicado em abril de 2012, abordou que, por meio das medidas de anisotropia fracionada (AF) e das difusões radial (DR) e axial (DA), “pode-se inferir que há alteração microestrutural dos tratos de SBAN de forma difusa, que vai além dos tratos corticoespinhais e radiações ópticas” (GASPARETTO; RUEDA, 2012, p. 9). Inclusive, o estudo sugeriu que estas alterações estão predominantemente relacionadas a desmielinização (alteração da FA relacionada à DR). Na NMO, sempre houve a tendência a se achar que essa perda de integridade da substância estava relacionada a degeneração walleriana, secundária a lesões distantes que acometiam a medula e os nervos ópticos (LIMA et al., 2016). Porém, este estudo mostrou que a extensão do dano microscópico, ou melhor, “invisível” às técnicas convencionais de RM, é bem maior e que, portanto, grandes áreas da coroa radiada e notadamente do corpo caloso estão acometidas. “O uso das técnicas convencionais e avançadas de RM, associado a novos estudos histopatológicos, tem ajudado a esclarecer a fisiopatologia da doença e a melhor classificá-la dentro do espectro das doenças desmielinizantes” (GASPARETTO; RUEDA, 2012, p. 9).

A estratégia de tratamento da NMO depende de várias combinações de corticosteroides intravenosos em altas doses e métodos de aférese, incluindo trocas de plasma, imunoabsorção ou imunoglobulinas intravenosas. Como as crises tratadas inadequadamente resultam em incapacidade, há a necessidade de identificar o regime ideal de tratamento da crise (DEMUTH et al. 2022).

O presente estudo tem como objetivo efetuar uma revisão integrativa da literatura sobre a corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica. Iniciativas recentes de prática baseada em evidências aumentaram a necessidade e a produção de todos os tipos de revisões da literatura. O método de revisão integrativa é a única abordagem que permite a combinação de diversas metodologias, tendo potencial para desempenhar um papel maior na prática baseada em evidências. A neuromielite óptica é uma doença do sistema nervoso central que afeta principalmente os nervos oculares (neurite óptica) e a medula espinhal (mielite). Por

se tratar de uma patologia rara, a falta de conhecimento pode ser responsável a erros de modalidade terapêutica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RI), que é uma forma distinta de pesquisa que gera novos conhecimentos sobre o tema analisado, onde revisa, critica e sintetiza a literatura representativa de forma integrada, de modo que novas estruturas e perspectivas sobre o tema sejam geradas.

O presente trabalho seguiu as etapas que regem uma RI: (a) elaboração de questão norteadora; (b) busca na literatura; (c) categorização dos estudos; (d) avaliação dos estudos; (e) interpretação dos resultados e (f) síntese do conhecimento.

I – Questão norteadora: Quais são as atuais perspectivas do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica?

O levantamento dos artigos na literatura foi realizado através de uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline/PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se para busca dos artigos, os seguintes descritores com base no DeCs (Descritores em Ciências da Saúde): “neuromielite óptica”; “terapêutica utilizada”; “corticoterapia”.

Os critérios de inclusão foram definidos pela seleção de artigos na íntegra que retratem a temática referente às perspectivas do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados no período entre os anos 2017 a 2022. Não houve restrição quanto ao idioma com a finalidade de se obter o máximo de informações possíveis tanto nacionais e internacionais. Como exclusão tem-se artigos que não corresponderam ao período indicado, não estavam conectados com os termos de busca, bem como artigos experimentais *in vitro* e animais.

Para a seleção das publicações incluídas na pesquisa, utilizou-se o fluxograma do processo de revisão de artigos nomeado PRISMA (PRISMA, 2015). Os textos foram organizados em uma tabela, que, de forma descritiva analítica, especifica os seguintes elementos: ordem, datação, área científica, autoria, título, destinação/público-alvo, objetivo do estudo, metodologia, o que se fala corticoterapia no transtorno do espectro da neuromielite óptica, população de estudo e principais observações do pesquisador quanto aos resultados e discussões.

Em novembro de 2021 procedeu-se a primeira busca dos textos que totalizou 489 textos. Em maio de 2022 fez-se uma nova pesquisa e após os critérios acima elencados e leituras de

títulos e resumos, chegou-se a 14 artigos de modo a contemplar o que há de mais atual na literatura. O fluxograma da estratégia de busca bem como suas respectivas bases de dados e síntese do resultado se encontra sistematizada na Figura 1.

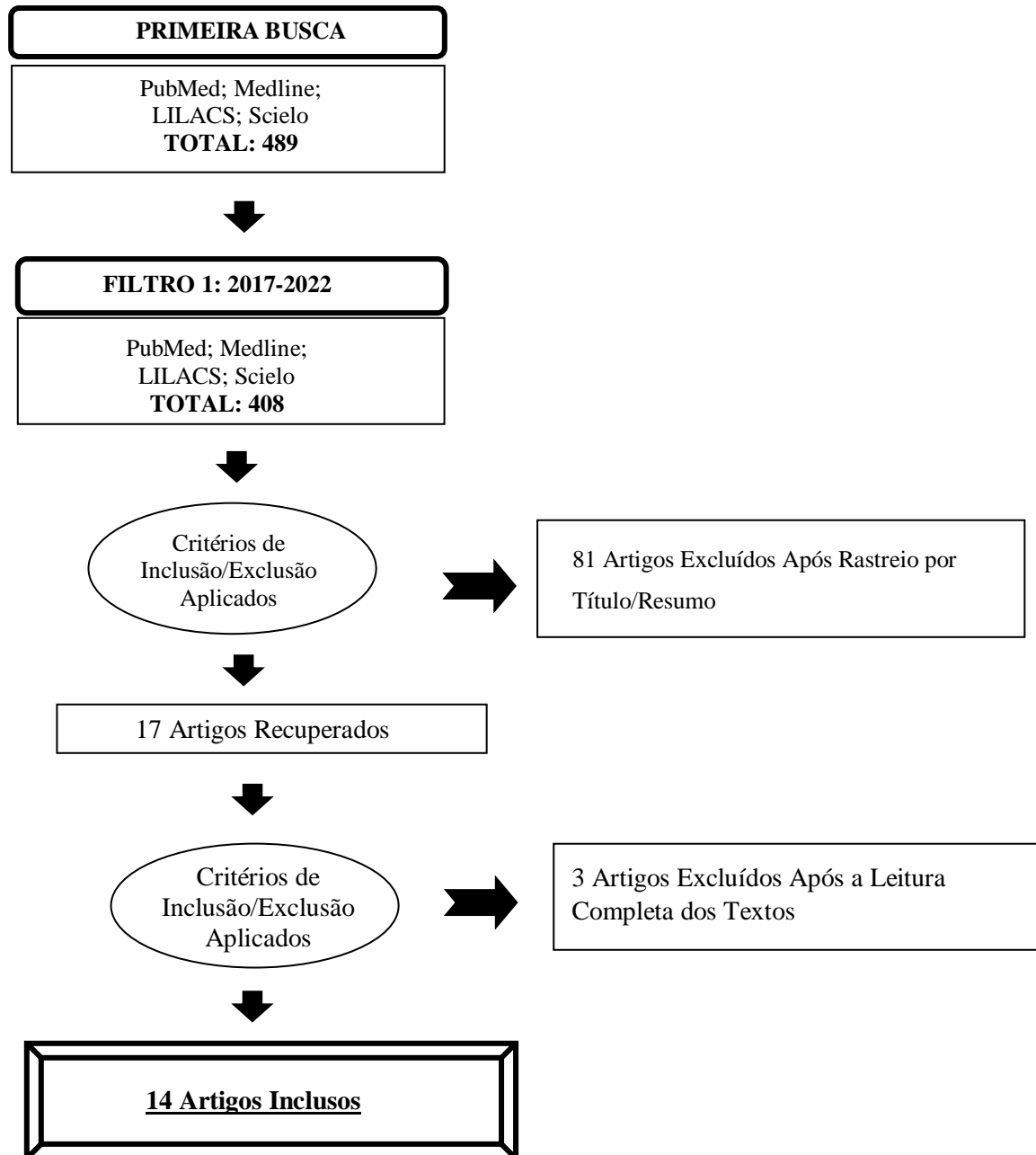


Figura 1 - Diagrama de fluxo ilustrando as diferentes fases desta Revisão Integrativa
Fonte: SILVA (2022)

Como benefícios o estudo traz a atualização sobre a temática estudada envolvendo as características da doença, fases do diagnóstico, corticoterapia e evolução do tratamento. Por

ser uma patologia rara e de difícil diagnóstico, o estudo, por ser uma revisão integrativa, promoverá maior disseminação de informações sobre o uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica, identificando suas características, métodos diagnósticos e conduta terapêutica, auxiliando assim, no aprimoramento de identificação de outros casos que possam vir a ocorrer.

Os 14 textos selecionados foram lidos na íntegra e organizados em uma tabela Microsoft Word, que, de forma descritiva, compôs os seguintes elementos analíticos: ordem, datação, área científica, autoria, título, destinação/público-alvo, objetivo do estudo, metodologia, o que se fala do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica, população de estudo e principais observações do pesquisador quanto aos resultados e discussões.

Duas categorias de análises foram utilizadas para a organização dos textos. A primeira categoria ocupa-se dos atributos/propriedades gerais dos textos selecionados, no que se refere a ano de publicação, local de origem das produções (considerando o país onde foram realizadas as pesquisas) e métodos de estudos. A segunda categoria apresenta os principais temas identificados no conjunto das produções selecionadas e as intervenções por eles abordadas.

3 RESULTADOS

A distribuição temporal mostra 2021 como o ano que se concentrou o maior número de publicações, sendo 4; no ano de 2020 foram 3; os anos de 2017, 2019 e 2022 tiveram 2 respectivamente e 2018 teve 1 publicação. Interessante haver publicações no ano de 2020 sendo que, grande parte dos recursos públicos e privados, na maioria dos países, foram alocados em áreas de pesquisas estritamente relacionadas à emergência do COVID-19.



Gráfico 1- Publicações por ano
Fonte: SILVA (2020)

Em relação à origem dos estudos (Gráfico 2), o país com maior número de publicações foi nos EUA com 4; seguido pela China com 3; Alemanha com 2. França, Japão, Colômbia Argentina e Irã tiveram 1 respectivamente.

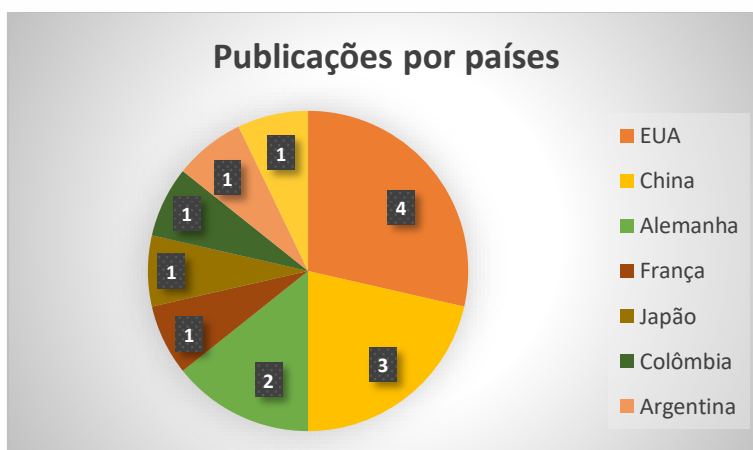


Gráfico 2- Publicações por países
Fonte: SILVA (2020)

Estudos de base populacional nas últimas duas décadas relatam a prevalência e incidência de NMO em diferentes populações em todo o mundo. Um achado relevante é a prevalência variável observada em diferentes grupos raciais. Consistentemente, a prevalência entre brancos é de $\sim 1/100.000$ população, com uma incidência anual de $< 1/\text{milhão}$ de população. Entre os asiáticos orientais, a prevalência é maior, em $\sim 3,5/100.000$ habitantes.

Sobre os métodos de estudo (Gráfico 3) 7 são revisões de literatura, 5 análises retrospectivas e 2 relatos de caso. As revisões de literatura aplicaram os descritores nas bases de dados Registro Central de Ensaio Controlados da Cochrane (CENTRAL), MEDLINE (via Ovid) e Embase (via Ovid).

As revisões da literatura formam a base para a pesquisa em educação médica de qualidade, ajudando a maximizar a relevância, originalidade, generalização e impacto, maximizando a inovação e padrões profissionais. Já os relatos de casos são recursos valiosos de informações incomuns que podem levar a novas pesquisas e avanços na prática clínica. Muitos periódicos e bancos de dados médicos reconhecem a importância consagrada dos relatos de caso como uma fonte valiosa de novas ideias e informações em medicina clínica. Os relatos de caso selecionados para essa pesquisa apresentaram o estudo da NMO do diagnóstico ao tratamento.

As análises retrospectivas basearam-se em estudos que juntos totalizaram 1.524 pacientes e utilizaram os formulários de unidades hospitalares para análise das terapias aplicadas. Esse tipo de estudo é uma ferramenta importante para estudar doenças raras, manifestações e resultados. Os achados desses estudos podem formar a base sobre a qual estudos prospectivos são planejados.

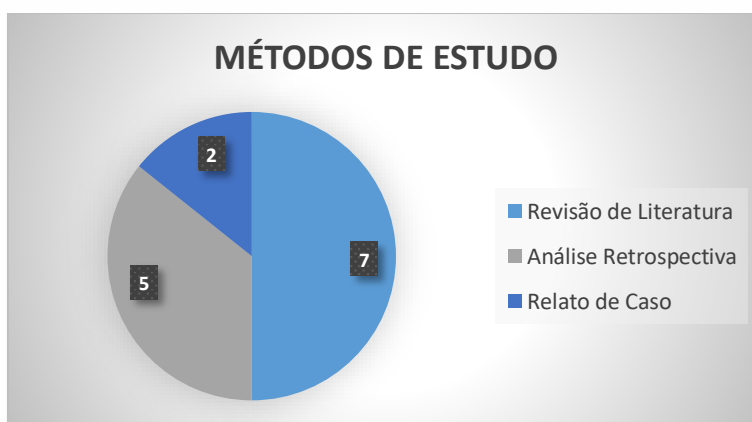


Gráfico 3- Métodos de Estudo
Fonte: SILVA (2020)

No que concerne aos resultados, dos 14 artigos aqui revisados de forma integrativa:

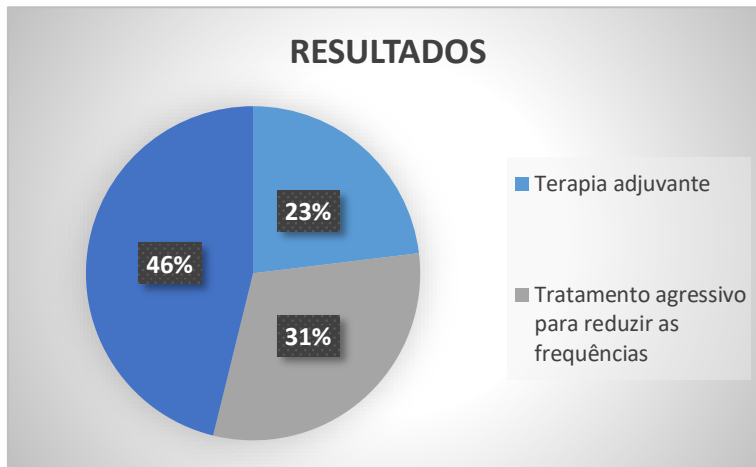


Gráfico 4 - Resultados
Fonte: SILVA (2020)

A soma das evidências demonstra que a corticoterapia preventiva apresenta melhor resultado para diminuir as recaídas, já para a fase aguda, recomenda-se os corticoides em altas doses. Os corticosteroides mecanicamente causam imunossupressão e anti-inflamação, diminuindo os linfócitos periféricos, reduzindo as citocinas inflamatórias e alterando o tráfego de leucócitos.

4 DISCUSSÃO

Embora rara em todo o mundo, a neuromielite óptica (NMO) tem recebido ampla atenção devido ao progresso feito na compreensão da patogênese da doença e na identificação de alvos farmacológicos para terapia. Em 2005, o alvo do anticorpo NMO foi confirmado como sendo o canal de água da aquaporin a-4 (AQP4) expresso nas extremidades dos astrócitos no sistema nervoso central. O ataque imunológico coordenado contra aQP4 é mediado por células B e T, células inatas, incluindo neutrófilos e eosinófilos, o sistema complemento, bem como anticorpos patogênicos, cada um dos quais foi direcionado com sucesso para terapia da NMO (KINOSHITA; NAKATSUJI, 2012).

A soropositividade AQP4-Ab em NMO confere um alto risco de recaída e incapacidade associada. Não tratado, cerca de 80% dos pacientes experimentarão um segundo ataque dentro de 2 anos da apresentação inicial (SABATER et al., 2009) e uma vez que a deficiência na NMO está quase exclusivamente relacionada a recaídas (em contraste com a EM, na qual a deficiência muitas vezes ocorre independentemente de recaídas durante a fase progressiva da doença), o tratamento precoce é dado para prevenir a deficiência. Mesmo os pacientes que apresentam crises leves correm o risco de recaídas devastadoras mais tarde no curso da doença e um fenótipo inicial leve não exclui incapacidade subsequente (KINOSHITA; NAKATSUJI, 2012).

Na fase aguda da NMO, o tratamento imediato com metilprednisolona intravenosa é a primeira escolha. Para pacientes que possuem anticorpos AQP4, é crucial iniciar o tratamento o mais cedo possível, pois mesmo um atraso de 7 dias no tratamento pode ser prejudicial para a recuperação da visão de pacientes. A metilprednisolona intravenosa pode suprimir a produção de citocinas inflamatórias, inibindo a ativação de células T e modulando diferentes subconjuntos de células B circulantes; além disso, promove a recuperação em grande parte das crises (BORISOW et al., 2018).

Prosol et al. (2021) corroboram ao discutir em sua pesquisa que a pulsoterapia de metilprednisolona com ou sem redução oral continua sendo a primeira linha de tratamento de recaída. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da cascata de inflamação, devendo ser administrado o mais cedo possível, porque qualquer atraso pode afetar substancialmente o resultado da recaída. Estudos já demonstraram que a administração precoce de esteroides na neurite óptica está associada à proteção da camada de fibras nervosas da retina e a um melhor resultado em termos de deficiência visual.

Embora um tratamento preventivo possa reduzir amplamente a maioria das recaídas de NMO, as crises recorrentes ainda são uma grande preocupação médica. Em um estudo, 160 ataques em 197 pacientes, tratados com alta dose de metilprednisolona intravenosa como terapia autônoma nos primeiros 7 dias, foi ineficaz em uma proporção notável de crises (QIN et al., 2020).

Ao comparar as características clínicas de respondedores e não respondedores ao tratamento com metilprednisolona intravenosa, Chu e Huang (2022) encontraram estudos que demonstravam que pacientes com uso prévio de imunossupressores, níveis mais altos de proteína no LCR e lesões ativas no tronco encefálico são mais propensos a responder mal à altas doses de metilprednisolona intravenosa durante uma crise aguda. Portanto, nesses pacientes, o tratamento precoce com esteroides combinado com outra estratégia deve ser incentivado.

Banerjee et al. (2019) em análise retrospectiva concluíram que 69% de todas as recaídas são tratáveis de volta à função neurológica inicial, desde que se use a terapia padrão de cuidados com corticosteroides em altas doses com ou sem plasmaferese. Em casos em que a terapia com esteroides por si só leva a uma resolução completa da recaída, a terapia escalonada não é necessária. Nos casos em que não há melhora e na maioria dos casos de melhora apenas parcial, o estudo é consistente com outros que apoiam a troca de plasma.

Também Sahraian et al. (2017) concluíram que recaídas na NMO devem ser tratadas imediatamente para prevenir a incapacidade. Uma vez que a incapacidade na NMO está principalmente relacionada a exacerbações agudas, o tratamento precoce é aconselhado para prevenir a morbidade. Assim, o objetivo terapêutico primário é minimizar a frequência dos ataques.

Para Takai et al. (2021) os corticosteroides são agentes terapêuticos baratos para esta doença e são especialmente úteis em países em desenvolvimento onde medicamentos com alvo molecular não são acessíveis. Embora seja importante ter uma estratégia de tratamento adaptada a cada paciente, como administrar anticorpos monoclonais potentes na fase altamente ativa da doença, a análise retrospectiva forneceu evidências que a monoterapia com metilprednisolona pode ser uma opção para prevenção de recaídas em alguns pacientes com NMO.

Em estudo de coorte retrospectivo francês, Demuth et al. (2022) analisaram o primeiro ataque para qualquer local independente do núcleo clínico característico da NMO, em pacientes virgens de tratamento e a resposta a esse tratamento. Observaram que o início precoce da

plasmaferese em combinação com corticosteroides parece ser uma estratégia terapêutica valiosa para o primeiro ataque de NMO, mas deve ser avaliada mais profundamente em um ensaio clínico.

Zhang et al. (2020) relatam que é imprescindível tratar com urgência mesmo que seja uma crise leve, pois os pacientes podem desenvolver paraplegia ou cegueira após apresentar inicialmente sintomas brandos. Metilprednisolona intravenosa 1g diariamente por 3-5 dias dependendo da gravidade da crise, embora alguns centros usem até 7g de dose total. O início do tratamento não deve ser atrasado a pendência de investigações radiológicas ou outras e se imediata (dentro de 24 horas do sintoma início) o início do tratamento intravenoso não for possível, altas doses de metilprednisolona oral devem ser iniciadas no ínterim. No entanto, é importante descartar uma infecção precipitante e marcadores inflamatórios séricos devem ser realizados no início da recidiva. Se o ataque for significativo e não há resposta imediata à metilprednisolona (sem melhora no dia 5 de tratamento), então a plasmaferese (5 trocas ao longo de 5-10 dias) é recomendada.

Nas considerações de Holroyd, Manzano e Levy (2021), vale considerar a troca de plasma como terapia de primeira linha em pacientes que demonstrem má recuperação com metilprednisolona intravenosa em ataques anteriores. A troca de plasma leva a uma redução rápida e significativa nos níveis circulantes de AQP4-Ab e estudos observacionais sugerem que troca de plasma (PLEX) mais esteroides é mais eficaz do que esteroides sozinhos. Um estudo duplo-cego controlado por simulação de fase III de PLEX em adição de metilprednisolona intravenosa para recaídas agudas de NMO está em andamento. Onde a troca de plasma é indisponível, imunoglobulina intravenosa pode ser usada em vez disso, na dose total de 2g/kg, geralmente administrada como 0,4g/kg/dia por 5 dias.

Os ataques agudos devem ser geralmente tratados com 1.000 mg de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias. Citam estudos em que há recuperação completa em 17-35% dos ataques. Em caso de resposta ruim, o escalonamento do tratamento com 2.000 mg de IV pode melhorar o resultado, pois a PLEX ou imunoabsorção é possível (BORISOW et al., 2018).

Um estudo destinado a avaliar a eficácia de 14 potenciais drogas remielinizantes mostrou que apenas o clobetasol, um corticosteroide, demonstrou capacidade para promover a maturação e remielização tanto no modelo de cultura cerebelar *ex vivo* quanto no modelo de camundongo *in vivo* de NMO. A administração intraperitoneal de clobetasol em camundongos reduziu significativamente a perda de mielina em aproximadamente 60%, um efeito que parece

ser derivado de sua capacidade de aumentar o número de oligodendrócitos diferenciados maduros ao redor das lesões NMO. Acredita-se que a atividade do clobetasol seja mediada pela modulação da sinalização do receptor de glicocorticoides, que é conhecida por ser importante na expressão do gene da mielina no sistema nervoso central. A sua eficácia na promoção da remielinização funcional *in vivo* foi previamente comprovada na EM. Esses resultados foram considerados como prova de conceito para a potencial utilidade de terapias remielinizantes em NMO (ABOUD et al., 2022).

Pedroza et al. (2018) expõem, em seu relato de caso, que não encontraram ensaios clínicos em que no quadro agudo padronizem o uso e a dosagem de glicocorticoides endovenosos e plasmaferese, mesmo sendo terapias que juntas mostraram eficácia para desmielinização aguda, mielite transversa e neurite óptica. Conforme os autores o uso de corticosteroides está associado a um efeito anti-inflamatório e imunossupressor, embora esse manejo seja baseado na fisiopatologia, não há estudos médicos que apoiam a monoterapia com corticosteroides.

Chan e Lee (2021) chamam a atenção para o fardo socioeconômico das recaídas e dos cuidados de longo prazo relacionados à NMO. Os autores citam que em uma coorte de 1.363 pacientes com NMO nos EUA, 47,7% tiveram uma ou mais recaídas durante um período médio de acompanhamento de dois anos. O custo médio de saúde entre pacientes com NMO foi de, aproximadamente, \$60.59 por ano em comparação com \$8.91 por ano para pacientes sem NMO. No Brasil, estima-se que cerca de 3500 a 7000 pessoas são afetadas com a neuromielite óptica. Segundo levantamento do próprio Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas (BCTRIMS), o Brasil conta com a segunda maior prevalência mundial de casos de neuromielite óptica. Dessa forma, além das terapias preventivas para reduzir as recaídas, tratamento eficaz das crises agudas é crucial para acelerar a recuperação, reduzir danos, melhorar os resultados funcionais e reduzir os gastos com saúde.

Não há consenso sobre a duração ideal do tratamento preventivo de longo prazo e, portanto, um dilema clínico frequente é a viabilidade da retirada do tratamento em pacientes que alcançaram um período sustentado de estabilidade. No entanto, a descontinuação das terapias pode aumentar o risco de recaída em pacientes NMO positivos para AQP4-ab mesmo após 5 anos de remissão (CONTENTI; CORREALE, 2021).

Sosha et al. (2017), realizaram um estudo de revisão entre os anos de 2000 e 2017 sobre as terapias para NMO em gestantes. Em relação ao tratamento e recaídas agudas os

corticosteroides antenatais em altas doses foram usados durante a gravidez em diferentes fases da gestação em pacientes com NMO sem complicações fetais aparentes, exceto baixo peso ao nascer em comparação com aqueles que não receberam (2.444 ± 440 vs 3.060). A repetição de esteroides durante a gravidez, especificamente quatro doses de dexametasona 6 mg a cada 12 horas durante 2 a 3 semanas, está associada a um perímetro cefálico baixo em comparação com controles que não receberam corticosteroides ($30,7 \pm 0,1,0$ cm vs $31,6$). Os autores ainda apontam que a metilprednisolona intravenosa e PLEX podem ser usados para ataques refratários a corticosteroides. Para pacientes com náuseas, vômitos ou soluços intratáveis que estabeleceram NMO, deve-se obter uma ressonância magnética (RM) do cérebro e da coluna cervical para descartar a síndrome da área postrema.

5 CONCLUSÃO

A neuromielite óptica é considerada uma patologia que representa um desafio diagnóstico. Dada sua infrequência e alta morbidade, também requer tratamentos agressivos para reduzir a frequência de recaídas, uma vez que a maioria dos pacientes recaem durante o primeiro ano após sua manifestação inicial.

Os estudos de tratamento são principalmente retrospectivos e de revisão, com um punhado de séries prospectivas de rótulo aberto que fornecem uma visão sobre a viabilidade e a eficácia potencial de certos tratamentos. Com base em décadas de experiência no uso de corticosteroides para tratar ataques inflamatórios na esclerose múltipla e outras condições inflamatórias, a metilprednisolona intravenosa em altas doses foi amplamente adotada como agente de primeira linha para suprimir amplamente a inflamação em recaídas agudas de NMO.

Pesquisas mostraram que danos permanentes de recaídas levam a incapacidade cumulativa, portanto, o consenso entre os especialistas em NMO é que toda recidiva precisa ser tratada e os corticosteroides em altas doses são bons agentes iniciais porque estão amplamente disponíveis, são simples de administrar e podem fornecer alguns benefícios na supressão da resposta inflamatória aguda. Descobertas realizadas evidenciaram que um atraso de 7 dias no tratamento com metilprednisolona é prejudicial para a recuperação da NMO, então o início precoce do tratamento, é imprescindível para otimizar a recuperação.

Os pacientes que não respondem clinicamente a um pulso inicial de esteroides devem receber plasmaferese (PLEX), normalmente realizados em dias alternados. Algumas publicações recentes têm defendido que o PLEX seja oferecido inicialmente junto com os corticosteroides, principalmente em pacientes que apresentam recidiva com resposta prévia ao PLEX.

Assim, observou-se que o objetivo desta revisão foi atingido, mesmo com as limitações acerca da quantidade de trabalhos prospectivos. Por isso, as pesquisas devem continuar a buscar uma maior reunião de informações, que permitam auxiliar os pacientes acometidos por esta patologia a ter, cada vez mais, benefícios clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD, H.; CAMELO, A. S.; GEORGE, N.; PLANCHON, S. M. et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology*, v. 269, p. 1786-1801, 2022.
- ARGYRIOU, A. A.; MAKRIS, N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand.*, v. 118, n. 4, p. 209-217, Oct, 2008.
- BANERJEE, A.; NGA, J.; COLEMANA, J.; OSPINA, J. P. et al. Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 28, p. 60-63, 2019.
- BORISOW, N.; MORI, M.; KUWABARA, S.; SCHEEL, M.; PAUL, E. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG Encephalomyelitis. *Frontiers in Neurology*, v. 9, p. 1-15, 2018.
- CHAN, K.; LEE, C.Y. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 22, p. 1-27, 2021.
- CHU, Y. C.; HUANG, T. L. What's new in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder? *Taiwan J Ophthalmol.*, v. 12, n. 3, p. 249-263, 2022.
- CONTENTTI, E. C.; CORREALE, J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 208, 2021.
- CREE, B. A.; GOODIN, D. S.; HOUSER, S.L. Neuromyelitis optica. *Sem. Neurol.*, v. 22, n. 2, p. 105-122, 2002.
- DEMUTH, E.; GUILHERME, M.; BOURRE, B.; CIRON, J.; ZEPHIR, H. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 62, 2022.
- GASPARETTO, E. L.; RUEDA, F. C. Avanços em neuromielite óptica. Editorial. *Radiol. Bras.*, v. 45, n. 6, p. 9, 2012.
- HOLROYD, K.; MANZANO, G.; LEVY, M. Update on Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Opin Ophthalmol.*, v. 31, n. 6, p. 462-468, 2020.
- KINOSHITA, M.; NAKATSUJI, Y. Where Do AQP4 Antibodies Fit in the Pathogenesis of NMO? *Mult Scler Int.*, v. 862, n. 169, 2012.
- LENNON, V. A.; KRYZER, T. J.; PITTOCK, S. J.; VERKMAN, A. S.; HINSON, S. R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.*, v. 202, p. 473-477, 2005.

LIMA, S.; MIETTO, B. S.; PAULA, C.; MUNIZ, T.; MARTINEZ, A. M. B.; GARDINO, P. F. Rescuing axons from degeneration does not affect retinal ganglion cell death. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 49, n. 4, p. 1-7, 2016.

MODI, G.; MOCHAN, A.; MODI, M. Saffer D. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 70, n. 4, p. 500-505, 2001.

PEDRAZA, M.; PÉREZ, M.A.; NAVARRETE, L.; SOLÓRZANO, C. Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. *Rev. Salud. Bosque*, v. 9, n. 1, p. 99-105, 2019.

PIRES, C. E.; SILVA, C. M.; LOPES, F. C. et al. Brain MRI abnormalities in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosc.*, n. 19, p. 969-974, 2012.

PRISMA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.

PROSÓL, M. W.; ŁUKASIEWICZ, J. C.; BUDREWICZ, S.; DRAGAN, A. P. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment—Current and Future Prospects. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 22, p. 1-13, 2021.

QIN, C.; TAO, R.; ZHANG, S. Q.; CHEN, B.; CHEN, M.; YU, H. H.; CHU, Y. H.; SHANG, K.; WU, L. J.; BU, B. T.; TIAN, D. S. Predictive Factors of Resistance to High-Dose Steroids Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.*, v. 12, e. 11, 2020.

RIZVI, S. A.; COYLE, P. K. Clinical Neuroimmunology Multiple Sclerosis and Related Disorders. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=imeNqWmAZggC&pg=PA218&lpg=PA218&dq=It+was+something+of+a+curiosity+or+item+for+academic+debate:+Is+it+a+distinct+disease+or+j8t57-waP6AhWPFLkGHTHODLwQ6AF6BAgDEAM#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em: 02 Set. 2022.

ROMEU, A. R.; SEGAL, B. M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol.*, v.31, n. 3, p. 250-255, 2019.

SABATER, L.; GIRALT, A.; BORONAT, K.; HANKIEWICZA, Y. et al. Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) for astrocytes: An in vitro study. *Journal of Neuroimmunology*, v. 2015, n. 2, p. 31-35, 2009.

SAHRAIAN, A. M.; MOGHADASI, A. N.; AZIMI, A. R.; ASGARI, A. B. et al. Diagnosis and treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in Iran: A consensus guideline and recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 18, p. 144-151, 2017.

SEZE, J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol.*, v. 60, n. 9, p. 1336-1338, 2003.

SOSHA, E.; PITTOCK, S. J.; FLANAGAN, A.; WEINSHENKER, B. G. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 23, n. 14, p. 1808-1817, 2017.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

Rua Ivo Alves da Rocha, nº 558 - Bairro Altos do Indaiá

Dourados-MS, CEP 79823-501

- hp://hugd.ebserh.gov.br

Ofício - SEI nº 16/2022/UGPESQ/SGPITS/GEP/HU-UFGD-EBSERH

Dourados, 31 de agosto de 2022.

Assunto: **Aprovação de projeto de pesquisa pela CAPE**

Referência: Processo nº 23529.009688/2022-53.

Prezada Pesquisadora,

1. O projeto de pesquisa intitulado “**Perspectivas do uso de corticoterapia no tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica: uma revisão integrativa da literatura**” da pesquisadora, Erika Moreira da Silva, foi aprovado pela Comissão de Avaliação de Pesquisa- CAPE, no mês de maio/2022.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Rita de Cássia Dorácio Mendes, Chefe de Unidade**, em 31/08/2022, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [h ps://sei.ebserh.gov.br /sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **23907385** e o código CRC **6BF4795F**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 23529.009688/2022-53

SEI nº
23907385